

VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

Fakulta elektrotechniky
a komunikačních technologií

DIPLOMOVÁ PRÁCE



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH TECHNOLOGIÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION

ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

MODEL FIBRILACE SÍNÍ

ATRIAL FIBRILLATION MODEL

DIPLOMOVÁ PRÁCE

MASTER'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Bc. Richard Ředina

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

Ing. Marina Ronzhina, Ph.D.

BRNO 2021

Diplomová práce

magisterský navazující studijní program **Biomedicínské inženýrství a bioinformatika**

Ústav biomedicínského inženýrství

Student: Bc. Richard Ředina

ID: 195715

Ročník: 2

Akademický rok: 2020/21

NÁZEV TÉMATU:

Model fibrilace síní

POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

1) Provedte literární rešerši v oblasti modelování elektrické aktivity myokardu na úrovni tkáně a orgánu. U vybraných modelů popište jejich základní parametry a principy jejich implementace. 2) Vyberte parametry vhodné pro modelování fibrilace síní, tj. parametry pro popis šíření elektrického vzruchu ve „zdravém“ myokardu a částech srdce zodpovědných za spouštění a udržování fibrilace síní (jako např. ektopické ložisko, re-entry okruh, arytmogenní substrát). 3) Na základě rešerše a vybraných parametrů vytvořte jednoduchý 2D model srdeční tkáně. Pro implementaci použijte vhodné programové prostředí. Pro ověření funkce modelu simulujte průběh akční vlny za různých výchozích podmínek. 4) Navrhněte a implementujte 3D elektro-anatomický model srdeční tkáně, umožňující lokální změnu elektrofyziologických parametrů pro simulaci fibrilace síní. 5) Ověřte funkci modelu, interpretujte a diskutujte dosažené výsledky v kontextu jiných prací. 6) Popište výhody a limitace vytvořeného modelu a diskutujte možnosti jeho vylepšení.

DOPORUČENÁ LITERATURA:

- [1] KLÉBER, A. G. and RUDI, Y. Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. *Physiol Rev*, 2004, vol. 84, pp 431–488.
- [2] CLAYTON, R. H., BERNUS, O., CHERRY, M., et al. Models of cardiac tissue electrophysiology: Progress, challenges and open questions. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 2011, vol. 104, pp 22–48.
- [3] NIEDERER, S.A., LUMENS, J., TRAYANOVA, N.A. Computational models in cardiology. *Nat Rev Cardiol*, 2019, vol. 16, pp 100-111.

Termín zadání: 8.2.2021

Termín odevzdání: 21.5.2021

Vedoucí práce: Ing. Marina Ronzhina, Ph.D.

prof. Ing. Ivo Provazník, Ph.D.
předseda rady studijního programu

UPOZORNĚNÍ:

Autor diplomové práce nesmí při vytváření diplomové práce porušit autorská práva třetích osob, zejména nesmí zasahovat nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a musí si být plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č. 40/2009 Sb.

ABSTRAKT

Cílem diplomové práce je vytvořit 3D elektroanatomický model srdečních síní schopný simulovat fibrilaci síní. Pro řízení modelu byly vybrány diferenciální rovnice FitzHugova-Nagumova modelu, které popisují změnu napětí na buněčné membráně. Rovnice mají zavedené parametry, jejichž úprava vede ke změnám chování modelu. Simulace byly prováděny v prostředí COMSOL Multiphysics®. V prvním kroku byly simulace prováděny na 2D modelech. Byly vytvořeny simulace zdravého srdce, flutteru síní a síňové fibrilace. Nabyté poznatky posloužily jako základ pro vytvoření 3D modelu na němž byla simulována fibrilace síní na podkladě ektopické aktivity a reentry mechanismu. Bylo dosaženo přesvědčivých výsledků v souladu s použitou literaturou. Výhodami výpočetního modelování je jeho dostupnost, nulová etická zátěž a možnost simulovat i vzácnější arytmie. Nevýhodou zvoleného postupu je nutnost volby mezi přesností a výpočetní náročností simulací.

KLÍČOVÁ SLOVA

Srdeční arytmie, Atriální fibrilace, Síňový flutter, FitzHugh-Nagumův model, Výpočetní modelování, Šíření depolarizační vlny, Extrakce EKG

ABSTRACT

The aim of this master thesis is to create a 3D electroanatomical model of a heart atria, which would be able to perform atrial fibrillation. To control the model, the differential equations of the FitzHugh-Nagumo model were chosen. These equations describe the change of voltage on the cell membrane. The equations have established parameters. The modification of them leads to changes in the behavior of the model. The simulations were performed in the COMSOL Multiphysics® environment. In the first step, the simulations were performed on 2D models. Simulations of healthy heart, atrial flutter and atrial fibrillation were created. The acquired knowledge served as a basis for the creation of a 3D model on which atrial fibrillation was simulated on the basis of ectopic activity and reentry mechanism. Convincing results were obtained in accordance with the used literature. The advantages of computational modeling are its availability, zero ethical burden and the ability to simulate even rarer arrhythmias. The disadvantage of the procedure is the need to compromise between accuracy and computational complexity of simulations.

KEYWORDS

Cardiac arrhythmia, Atrial fibrillation, Atrial flutter, FitzHugh-Nagumo model, Computational modeling, Depolarization wave propagation, ECG extraction

ŘEDINA, Richard. *Model atriální fibrilace*. Brno, 2020, 95 s. Diplomová práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství. Vedoucí práce: Ing. Marina Ronzhina, Ph. D.

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že svou diplomovou práci na téma „Model atriální fibrilace“ jsem vypracoval samostatně pod vedením vedoucího diplomové práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autor uvedené diplomové práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této diplomové práce jsem neporušil autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhl nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a/nebo majetkových a jsem si plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č. 40/2009 Sb.

Brno

.....

podpis autora

PODĚKOVÁNÍ

Rád bych poděkoval své vedoucí diplomové práce paní Ing. Marině Ronzhině, Ph.D. za odborné vedení, konzultace, trpělivost a podnětné návrhy k práci.

Obsah

Úvod	14
1 Srdce z pohledu medicíny	15
1.1 Histologie	15
1.2 Anatomie	16
1.3 Fyziologie	17
1.3.1 Buněčná úroveň	17
1.3.2 Orgánová úroveň	18
1.4 Patofyziologie	19
1.4.1 Atriální fibrilace	20
2 Srdce z pohledu techniky	22
2.1 Wienerův model srdce	22
2.2 Modely založené na diferenciálních rovnicích	23
2.3 FitzHugův-Nagumův model	24
3 COMSOL Multiphysics®	32
3.1 Seznámení se s prostředím	32
3.1.1 Geometry	32
3.1.2 Mesh	33
3.1.3 Physics	34
3.1.4 Study a Results	35
3.2 Tvorba modelu	36
3.2.1 Model srdce	36
3.2.2 Model srdečních síní	38
3.2.3 3D model srdečních síní	40
3.3 Implementace diferenciálních rovnic	41
4 Výsledky 2D modelování	43
4.1 Model zdravého srdce	43
4.2 Model srdce s atriální fibrilací	46
4.2.1 Re-entry okruh	48
4.2.2 Ektopické ložisko	51
5 Výsledky 3D modelování	60
5.1 Re-entry okruh	60
5.2 Ektopické ložisko	68

6	Extrakce EKG	74
7	Diskuze	77
7.1	Možnosti a limitace použitých modelů	77
7.2	Časové a prostorové rozlišení výstupů	78
7.3	Výpočetní náročnost	78
7.4	Budoucnost	79
	Závěr	80
	Literatura	81
	Seznam symbolů, veličin a zkratk	84
A	Testování parametrů u 2D modelu ektopického ložiska	85

Seznam obrázků

1.1	Mikroskopický snímek myokardu	15
1.2	Převodní systém srdeční [5]	17
1.3	Průběhy depolarizací v jednotlivých částech srdce: SA uzel (A), síňová svalovina (B), AV uzel (C), Purkyňova vlákna (D), svalovina komor (E) [6]	19
1.4	Fibrilace síní (nestálá izoelektrická linie, nepravidelná akce komor) [5]	20
2.1	Schématické znázornění Wienerova modelu se třemi stavy (I-III) [16]	22
2.2	Diagram FitzHugova-Nagumova modelu	26
2.3	Geometrie modelu vytvořeného pro testování vlivu jednotlivých parametrů	27
2.4	Vliv parametru a (parametr prahového napětí)	27
2.5	Vliv parametru A (amplituda akčního napětí)	28
2.6	Vliv parametru B (hodnota klidového napětí)	28
2.7	Vliv parametru e (excitabilita)	29
2.8	Vliv parametru σ (vodivost)	29
2.9	Vliv parametru c_1 (charakteristika membrány)	30
2.10	Vliv parametru c_2 (charakteristika membrány)	30
2.11	Vývojový diagram pro postup v diplomové práci	31
3.1	Základní panely pro vytváření modelu	32
3.2	Ilustrační snímek vytváření mřížky uzlových bodů v prostředí Comsol	33
3.3	Znázornění lineární interpolace (modrá plocha) na základě hodnot v uzlových bodech (červené sloupce)	34
3.4	Ilustrační ukázka 2D plotu s pseudobarvením po proběhnuté simulaci (barevná škála je udávána ve V)	36
3.5	Geometrie modelu celého srdce s oddělenými síněmi a komorami a oběma pacemakery	37
3.6	Model srdce s namapovanou mřížkou - jemnější v oblasti pacemakerů, hrubší v oblasti svaloviny	38
3.7	Geometrie modelu srdečních síní s atrioventrikulárním septem a hlavním pacemakerem	39
3.8	Model srdečních síní s namapovanou mřížkou - jemnější v oblasti pacemakeru, hrubší v oblasti svaloviny	39
3.9	3D Model srdečních síní	40
3.10	3D Model srdečních síní s namapovanou sítí uzlových bodů	41
4.1	Body, ve kterých byly sledovány průběhy membránového napětí (červeně)	44

4.2	Průběh membránového napětí podle <i>FitzHugův-Nagumanův model</i> (FHNM) v síních a komorách. Obě křivky připomínají průběh depolarizace srdečních buněk, ale časové zpoždění mezi nimi není dostatečně odpovídající realitě	44
4.3	Průběh membránového napětí s upravenou hodnotou σ a zvětšeným <i>Atrioventrikulární</i> (AV) uzlem. Zpoždění mezi oběma křivkami se přiblížilo fyziologické hodnotě. Amplitudy depolarizace dosahují příliš vysokých kladných hodnot.	45
4.4	Průběh membránového napětí po úpravě parametru A	46
4.5	Depolarizace LS (<i>levá síně</i>) a PS (<i>pravá síně</i>) (a); depolarizace AV uzlu (b); depolarizace komorového septa a komor (c,d); dokončení depolarizace a následná repolarizace (e,f) (barevná škála je udávána ve V)	47
4.6	Body pro sledování flutteru síní umístěné v SA uzlu, ve stěně LS, síňovém septu a AV septu (červeně). Zóna pomalého vedení ve stěně LS a ektopické ložisko v AV septu.	48
4.7	Chvilkový flutter při $\sigma = 4$ mS/m. Vlna obešla síně celkem třikrát. Střídání depolarizací v jednotlivých bodech je znázorněno jednotlivými křivkami s různými barvami. Jejich opakující se sekvence ukazuje na kroužení vzruchu kolem síní. Po vymizení flutteru následují fyziologické stahy	49
4.8	Udržený flutter při $\sigma = 2$ mS/m. Stejně jako na předchozím snímku 4.7 je vidět opakující se sekvence depolarizací v jednotlivých bodech, která ukazuje na kroužení vruchu kolem síní. SA uzel je reprezentován buňkami v jeho středu, které si i během arytmie zachovávají svůj rytmus. [31]	50
4.9	Udržený flutter při $\sigma = 2$ mS/m, (šestisekundová simulace)	50
4.10	Chvilkový flutter při $\sigma = 1$ mS/m. Depolarizační vlna oběhla LS jednou a následně vymizela	51
4.11	Fyziologický stah následovaný extrasystolou, která umožní vznik flutteru (barevná škála je udávána ve V)	52
4.12	Body, ve kterých byly sledovány průběhy membránového napětí umístěné v ektopickém ložisku v ústí plicní žíly a v síňovém septu (červeně)	53
4.13	Průběh membránového napětí v síních po zvýšení hodnoty parametru a . Změna vedla k vymizení samovolné depolarizace ložiska a nevedla ke zvýšení frekvence stahů	54
4.14	Průběh membránového napětí v síních po zvýšení hodnoty parametru e , která vedla k nepravdělnostem rytmu a šíření depolarizační vlny svalovinou síní	55

4.15	Průběh membránového napětí v síních po snížení hodnoty parametru c_1 , kde je patrná nepravidelnost v rytmu, ale s nižší frekvencí než po změně parametru e	56
4.16	Průběh membránového napětí v síních po zvýšení hodnoty parametru c_2 s podobným výsledkem (nepravidelnost ale ne tak vysoká frekvence) jako byl po úpravě parametru c_1	56
4.17	Průběh membránového napětí po lehkém snížení hodnoty parametru c_1 a zvýšením hodnoty e . Akce síní je nepravidelná, vzruch se podle křivek šíří i různými směry, frekvence ale nedosahuje vyšších hodnot než při samostatné změně parametru e	57
4.18	Průběh membránového napětí po lehkém snížení hodnoty parametru c_1 a zvýšením hodnoty c_2 . Akce síní je nepravidelná, vzruch se podle křivek šíří různými směry, akce síní má frekvenci přibližně 420 min^{-1}	58
4.19	Simulace fibrilace. Vzruch se šíří z ektopického ložiska a prochází retrográdně síněmi. Ložisko se depolarizuje dříve než je tkáň zcela repolarizována. (barevná škála je udávána ve V)	59
5.1	Pohled na sledované body v rovině xz. První je umístěn v ektopickém ložisku, ze kterého se bude šířit extrasystola. Zbylé čtyři jsou rozmístěny tak, aby zaznamenaly šíření depolarizace v prostoru	61
5.2	Pohled na sledované body v rovině xy. Je patrné, že čtyři body rozmístěné mimo ektopické ložisko leží v jedné rovině	61
5.3	Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $\sigma = 2 \text{ mS/m}$; toto nastavení nevedlo k vyvolání požadované reentry arytmie. Na snímku je vysoký peak uměle vytvořenou extrasystolou. U (slow) je napětí v zóně pomalého vedení, U (LS-P) pak napětí v bodě umístěném v LS blíže SA uzlu	62
5.4	Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $\sigma = 0,2 \text{ mS/m}$; ani desetinásobné snížení hodnoty parametru σ nevedlo k vytvoření reentry arytmie. Zpomalení šíření je ale patrné na křivce U (slow), která je v momentě extrasystoly posunutá více doprava (zbylé křivky jsou ze stejných bodů jako na snímku 5.3)	62
5.5	Pohled na dotvořenou větší oblast pomalého vedení v LS	63
5.6	Šíření zónou pomalého vedení. Lze předpokládat, že bez umístění oblasti s pomalým vedením by se vlna šířila po síních rovnoměrně.	64
5.7	Šířední depolarizace po extrasystole vytvořené v oblasti pomalého vedení, která nevedla ke vzniku flutteru	64
5.8	Vytvoření depolarizace kroužící kolem levé síně na podkladě pozměněné zóny pomalého vedení. Jednotlivé body procházely depolarizací v konkrétní neměnné sekvenci	65

5.9	Simulace reentry okruhu v levé síni pomocí upravené zóny pomalého vedení (barevná škála je udávána ve V)	66
5.10	Změna polohy oblasti pomalého vedení pro ověření výsledků	67
5.11	Sledování depolarizační vlny kroužící kolem LS v jednotlivých bodech. U (slow) je napětí v oblasti pomalého vedení, zbylé křivky jsou organizovány (od 0,8 s) v neměnné sekvenci – LS1-LS3-LHorní-PHorní	67
5.12	Simulace reentry arytmií s upravenou pozicí oblasti pomalého vedení pro ověření funkčnosti modelu. V porovnání se snímkem 5.9 je zřejmé, že navržený model je funkční a dokáže vytvořit vzruch jehož šíření připomíná kroužení kolem síně jako je tomu u flutteru (barevná škála je udávána ve V)	68
5.13	Pohled na sledované body v rovině xz. První bod je umístěn v levém horním ústí plicní žíly, další ve stěně LS a PS	69
5.14	Pohled na sledované body v rovině xy. Bod v LS, který je více vlevo bude dále uváděn jako LS1, bod vpravo LS2. Obdobně bude v PS bod více vlevo označen jako PS1, druhý pak PS2	70
5.15	Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $e = 0,5$; tkáň se depolarizovala rychleji, ale šíření postrádalo nepravidelnost (napětí na ose y je ve V)	70
5.16	Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $e = 0,6$; v časech kolem 0,5 s a 1,5 s je patrné, že depolarizační vlna prošla přes LS dvakrát na jednu odpovídající vlnu v PS (napětí na ose y je ve V)	71
5.17	Průběh membránového napětí při ektopii ze dvou zdrojů. Jednotlivé sekvence depolarizací nesledují žádný motiv, z čehož lze usuzovat chaotické šíření depolarizační vlny (napětí na ose y je ve V)	72
5.18	Ukázka netypicky se šířící depolarizace z ektopického ložiska. Mění se směry šíření depolarizační vlny ve stěnách síní by na skutečném srdci vedly k poruše správného proudění krve. Model připouští automacii SA uzlu i při probíhající ektopické aktivitě [31]. (barevná škála je udávána ve V)	73
6.1	Průběh depolarizace v čase $t = 0,333$ s v prostředí COMSOL	74
6.2	Poloha uzlových bodů mřížky zobrazená v prostředí MATLAB	75
6.3	Průběh depolarizace v čase $t = 0,333$ s v prostředí MATLAB	75

6.4	Příklad získaného EKG; na křivce jsou zřetelné vlny P a T stejně jako QRS komplex. Prodloužení PQ intervalu by mohlo být upraveno zvětšením AV uzlu. Amplitudy vlny T a kmitu R by měly dosahovat vyšších hodnot. Toto zkreslení je dáno pravděpodobně chybením masy svaloviny především v levé komoře. Z uvedeného vyplývá, že výsledky konkrétně z tohoto 2D modelu by byly pro další hodnocení využitelné jen velmi omezeně.	76
A.1	Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $a = -0,5$; ektopické ložisko se depolarizovalo s vyšší frekvencí, ale ne dostatečně zvýšenou	85
A.2	Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $a = -0,3$; Dochází k vymizení cyklických depolarizací ektopického ložiska	85
A.3	Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $a = -0,2$; výsledek je podobný jako na snímku A.2	86
A.4	Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $e = 0,2$; zvýšení přineslo vyšší frekvenci depolarizace ektopického ložiska, ale akce zůstala pravidelná	86
A.5	Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $e = 0,7$; další zvyšování již vedlo k tomu, že na rychlou depolarizaci z ektopie nebyl myokard síní schopen adekvátně reagovat	87
A.6	Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $c_1 = 800$; mírné snížení z původní hodnoty vedlo pouze k nepatrně vyšší frekvenci akce síní	87
A.7	Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $c_1 = 500$; dalším snížením se akce opět zrychlila, ale stále zůstávala poměrně pomalá (cca 210 min^{-1})	88
A.8	Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $c_1 = 200$; snížením na pětinu původní hodnoty vedlo k poměrně rychlé akci, ale stále byla vidět jistá míra pravidelnosti šíření vzruchu	88
A.9	Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $c_1 = 90$; snížení pod hodnotu 100 vedlo k příliš vysoké frekvenci ložiska, na kterou nebyl myokard schopný reagovat	89
A.10	Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $c_2 = 2$; zvýšení hodnoty přineslo vyšší, stále však pomalou frekvenci akce myokardu	89
A.11	Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $c_2 = 5$; zvýšení frekvence je již značné a kontrolu nad stahy přebralo ektopické ložisko. Akce jako taková je však pravidelná	90

A.12 Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $c_2 = 9$; další zvýšení vede k neschopnosti myokardu adekvátně reagovat na přicházející depolarizace	90
A.13 Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $c_1 = 900$ a $e = 0,4$; vysoká frekvence v ektopickém ložisku, ale pravidelná akce síní	91
A.14 Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $c_1 = 800$ a $e = 0,4$; dobrý výsledek s nepravidelnou akcí i šířením depolarizace v síních	91
A.15 Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $c_1 = 700$ a $e = 0,4$; rychlost depolarizace ložiska přesáhla schopnost síní adekvátně reagovat	92
A.16 Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametrů $c_1 = 600$ a $e = 0,4$; podobný výsledek jako na A.15	92
A.17 Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $c_1 = 800$ a $e = 0,1$; zrychlení frekvence akce síní	93
A.18 Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $c_1 = 800$ a $e = 0,3$; značné zvýšení frekvence s pravidelnou akcí	93
A.19 Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $c_1 = 800$ a $e = 0,7$; frekvence ložiska převyšuje schopnost síní reagovat . . .	94
A.20 Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametrů $c_1 = 800$ a $e = 0,9$; další zvýšení frekvence s podobným výsledkem jako na snímku A.19	94
A.21 Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $c_1 = 700$ a $c_2 = 3$; mírné zvýšení c_2 vede pouze k vyšší frekvenci síní . . .	95
A.22 Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $c_1 = 700$ a $c_2 = 7,5$; zvýšením nad hodnotu 7 se frekvence zvýší natolik, že síně nestačí reagovat	95

Úvod

Atriální fibrilace je jednou z nejčastějších srdečních patologií postihující jedince ve vyšším věku. I přes to, že sama o sobě nemusí být život ohrožující, musí být řazena mezi významné rizikové faktory dalších onemocnění, které už kauzálně život ohrožují (komorová tachykardie, embolizace do velkého i malého oběhu). Zkoumáním jejího podkladu *in silico* se otevírá velká škála možností a zároveň odpadají některé problémy jako například otázka etiky výzkumu. Mezi další pozitiva vyplývající z tohoto přístupu lze řadit jeho neinvazivitu. Během počítačových simulací nehrozí žádné ohrožení života pacienta a to může být chápáno v obecném smyslu, tedy buď člověka nebo jinak používaných zvířecích modelů. Simulace jsou relativně nenáročné v kontrastu s metodami používanými při práci s živými tkáněmi - v dnešní době výkonných stolních počítačů mohou být prováděny téměř kdekoli. Modely jsou zároveň omezeny pouze uživatelem, jinými slovy můžeme modelovat stavy, které by živou tkáň přivedly na hranu své funkčnosti. Model může jít i za tyto hranice. S tím se však neodmyslitelně pojí riziko špatné interpretace výsledků simulací.

Tématem diplomové práce je modelování šíření depolarizační vlny 3D modelem srdečních síní. Postupně bude vylíčena teoretická část zabývající se biologií srdce - jeho stavbou, funkcí a poruchami - následovaná druhou teoretickou kapitolou, která přiblíží vybrané historické nebo aktuální modely používané pro simulaci chodu srdce. Po teorii nastane přesun k praktičtější části práce, tedy vytváření funkčního 2D modelu zdravého srdce. Jeho úpravou by mělo být možné vytvořit 2D model fibrilace síní a následně i jeho 3D variantu.

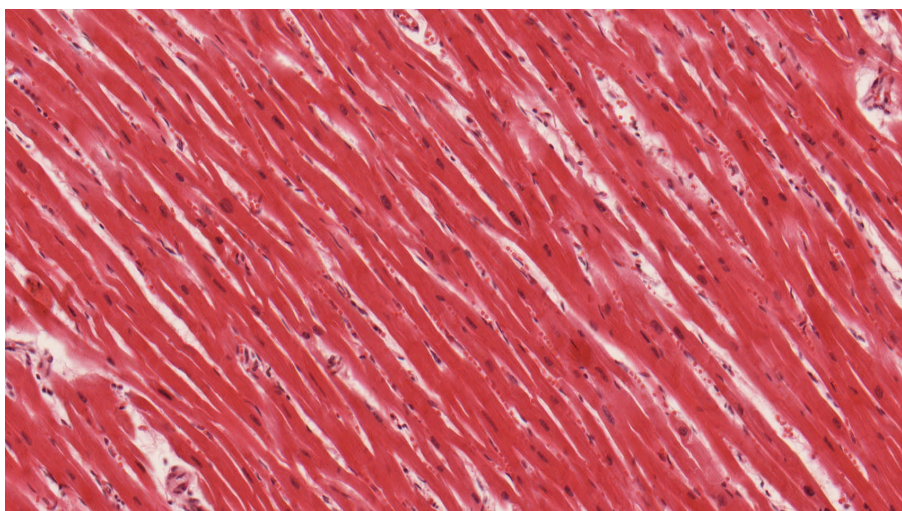
Výstupem práce by měl být především 3D model srdečních síní schopný simulovat síňovou fibrilaci. Ten pak může sloužit jako základ pro lepší pochopení procesů odehrávajících se v srdci, nebo z něj mohou být extrahovány informace například ve formě EKG (elektrokardiogramu).

1 Srdce z pohledu medicíny

Tato úvodní kapitola je zasvěcena stručnému teoretickému úvodu o srdci, a to jak napovídá název kapitoly z pohledu medicíny. Každá z následujících podkapitol by šla rozvinout na mnoho stran ne-li knih. Pro pochopení a následné matematické modelování myokardu je potřeba si jej od základu postavit.

1.1 Histologie

Srdce, nebo spíš přesněji srdeční sval, je složen ze svalových buněk, které podobně jako buňky svalu kosterního obsahují myosinová a aktinová filamenta, která zajišťují kontrakci. Myosin zde plní funkci molekulárního lineárního motoru a aktin tvoří koleje, po kterých se posouvá. Stah je energeticky náročný, z čehož vyplývá potřeba vysokého zásobení svalu kyslíkem a živinami. Pod mikroskopem je vidět jasné příčné žíhání. Na rozdíl od kosterního svalu jsou jádra uložena centrálně v buňce viz 1.1. Buňky jsou celkově kratší (asi $15\text{ }\mu\text{m}$) a tvoří tzv. funkční syncytium. Tedy buňky, které spolu sousedí jsou těsně spojeny pomocí interkalárních disků. Jedná se o buňčný spoj, který zaručuje jednak soudržnost a také rychlý průchod iontů z jedné buňky do druhé, a tedy předávání excitace dál ve směru šíření.[1]



Obr. 1.1: Mikroskopický snímek myokardu

Srdeční stěnu můžeme rozdělit na tři části. Nejsvrchnější z nich je epikard, který vytváří hladký povrch a je vystaven do perikardiální dutiny. Nejsilnější vrstvou je jednoznačně myokard, který je tvořen právě z kontraktilních svalových buněk a zajišťuje čerpací funkci srdce. Vnitřní vrstvou je endokard, který tvoří výstelku srdečních komor, jeho hlavní vlastností je jeho nesmáčivost, která brání vzniku krevních sraženin při turbulentním proudění krve skrze srdeční komory. V endokardu také probíhají preferenční vodivé dráhy elektrických vzruchů, které excitují vrstvu myokardu. Jde o speciálně diferencované svalové buňky převodního systému srdečního. Vzruchy jsou autonomního původu a nejsou zprostředkovány nervy. Tento fakt neznamená, že k srdci žádné nervy nevedou. Srdce je napojeno na sympatický i parasympatický nervový systém. Oba svým působením modulují srdeční frekvenci a sílu stahu.

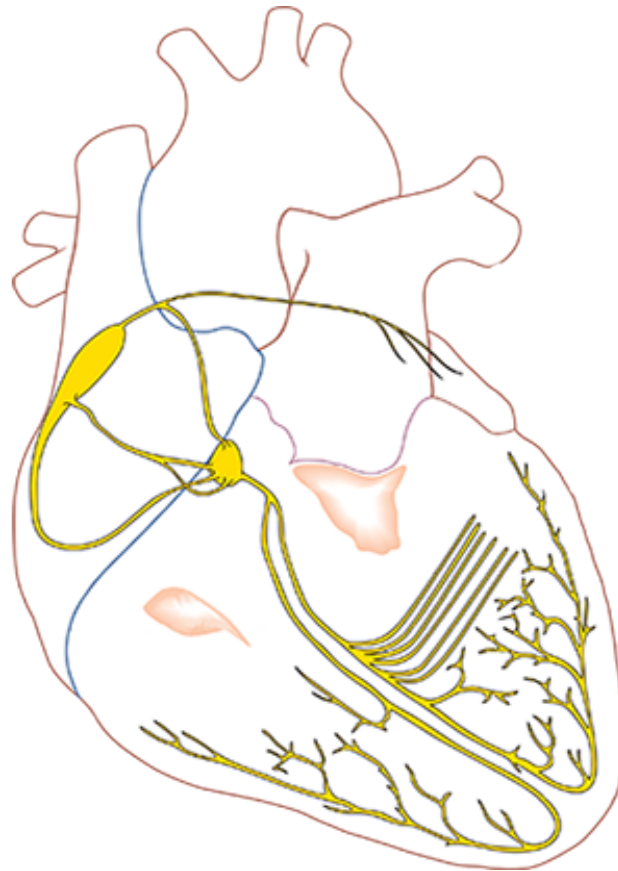
Je potřeba dodat, že srdce není tvořeno pouze svalovými buňkami. Oporu tvoří fibrokolagenní kostra, od které svalové buňky odstupují a vějířovitě se do ní vracejí. Vazivo také tvoří nevodivé oddělení srdečních síní a komor, hraje tedy důležitou roli při přenosu vzruchu. I srdeční chlopně jsou tvořeny kolagenními vlákny.[2]

1.2 Anatomie

Po základním popisu tkáně, ze které je srdce postaveno se můžeme přesunout k anatomii jako takové. Jedná se o čtyřdutinový orgán umístěný ve spodním mediastinu, tedy mezi plícemi nad bránicí. Velikost srdce je často připodobňována k velikosti lidské pěsti. Srdce můžeme rozdělit na pravý a levý oddíl, kdy každý vytváří tlakový gradient v jednom ze sériově zapojených oběhů - levý oddíl ve velkém tělním a pravý v malém plicním. Krev přitéká z tělního oběhu dvěma dutými žilami (*venae cavae*) do pravé předsíně. Následně je přečerpána do pravé komory. Z ní pak pokračuje plicnicí (*truncus pulmonalis*) do plic. Po průtoku plicemi se krev navrácí čtyřmi plicními žilami (*venae pulmonales*) do levé předsíně a následně analogicky pokračuje do levé komory. Ta již posílá krev do velkého tělního oběhu srdečnicí, běžně zvanou aorta. Mimo hlavní tok krve vybíhá z každé síně zaslepený prostor zvaný ouško (*Auricula dextra et sinistra*).[3]

V předchozí kapitole je zmíněn převodní systém srdeční, který vytváří vzruchy a následně je vede k jednotlivým buňkám myokardu. Jeho struktura je zachycena na snímku 1.2. Celý proces je řízen ze sinuatriálního uzlu, který se, jak název napovídá, nachází při ústí horní duté žíly v pravé předsíni. Vzniknuvší vzruch je veden svalovinou síní až k AV uzlu, který se nachází v blízkosti atrioventrikulárního septa v oblasti zvané Kochův trojúhelník. Z druhého uzlu vede jediná vodivá spojka přes fibrokolagení skelet srdce ze síní na komory, a to Hissův svazek. Ten se za krátko dělí na dvě raménka, které směřují skrze komorovou přepážku k hrotu srdečnímu a dále se větví. Nastínění anatomie těchto preferenčních drah je důležité k celkovému

pochopení šíření vzruchu po myokardu. Stah srdce musí být vysoce organizovaný, aby byla krev správně přečerpávána.[4]



Obr. 1.2: Převodní systém srdeční [5]

1.3 Fyziologie

V předchozích dvou podkapitolách jsme srdce od základu postavili a nyní je třeba jej rozpohybovat. Srdce vykonává mechanickou práci na popud elektrických signálů vycházejících z převodního systému srdečního. Jelikož si tato práce neklade za cíl zkoumat proudění krve jako takové, tak bude tato kapitola zaměřená téměř výhradně na elektrickou část celého procesu.

1.3.1 Buněčná úroveň

Vzruchy jsou iniciovány v SA (*sinoatriálním*) uzlu. Buňky mají nestabilní klidové membránové napětí, díky kterému jsou schopny se spontánně rytmicky depolarizovat. Nestabilita membránového napětí je dána přítomností neselektivních iontových kanálů, které se aktivují hyperpolarizací a propouští kladně nabitě ionty do vnitra

buňky. Proud iontů pomalu zvyšuje hodnotu membránového napětí a je schopný ji dovést až do hodnot, kdy se otevírají kanály pro vápník, a ty už způsobí úplnou depolarizaci buňky. Repolarizace je zajištěna kanály pro draslík. Ten uniká z buněk a tudíž hodnoty napětí snižuje a vede buňky k hyperpolarizaci. Obdobný mechanismus funguje i v buňkách AV uzlu s tím rozdílem, že pomalá depolarizace je ještě pomalejší než v SA uzlu. To zajišťuje funkční podřadnost uzlu, ale zároveň tvoří pojistku pro případ poškození nadřazeného uzlu. V takovém případě přebírá AV (*atrioventrikulární*) uzel kontrolu a srdeční rytmus se označuje jako junkční.

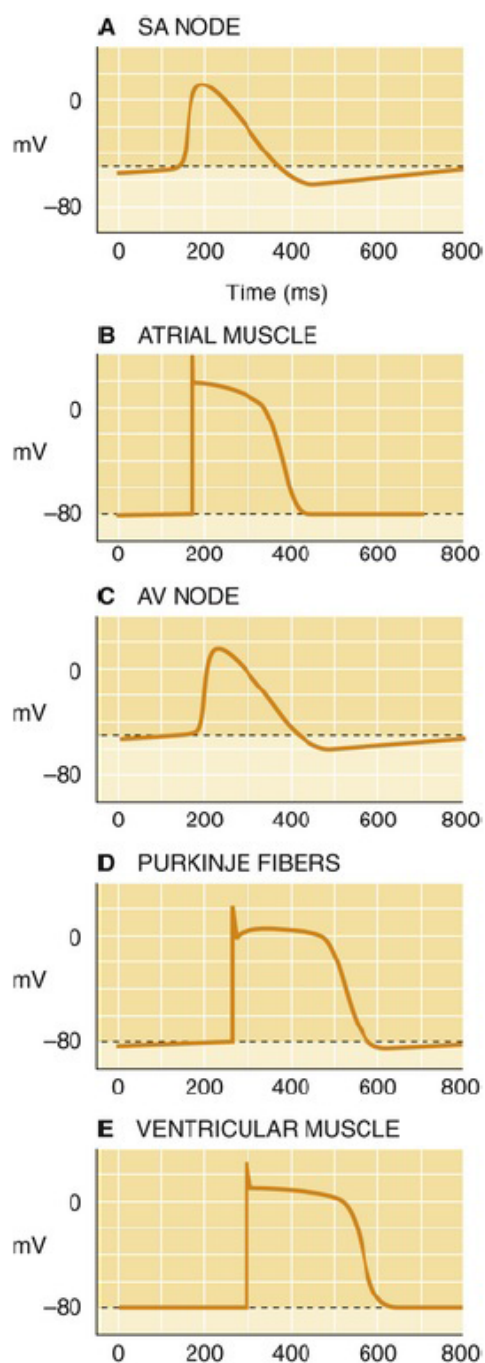
Buňky svaloviny, ať už síní nebo komor nemají pomalý depolarizační proud a musí proto počkat na depolarizační vlnu, která se k nim dostane z pacemakerových buněk. Depolarizace probíhá otevřením rychlých sodných kanálů, které téměř okamžitě zvednou hodnotu membránového napětí do kladných hodnot. Stejně rychle dochází u zavření těchto kanálů a na řadu se dostávají kanály pro draslík, které jej nechávají z buňky konstantně unikat. Membránové napětí se trochu sníží a následně nastává fáze plató. V ní se hodnota membránového napětí téměř nemění, protože proti proudu draselných iontů směřujících ven působí proud vápenatých iontů ve směru dovnitř. Kanály pro vápník udržují fázi plateau po dobu až 200 ms. Poté převáží proud draselný a buňka je repolarizována. Fáze plató zajišťuje ochranu před tetanickými stahy srdce. Vápník, který se během ní do buňky dostává, funguje jako mediátor svalové kontrakce, kdy se váže na tropomyosinový komplex, který aktivuje. Zároveň indukuje uvolnění dalšího vápníku z endoplazmatického retikula, a tím aplikuje své působení.[6]

Znázornění výše popsaného časového průběhu membránového napětí pro jednotlivé typy buněk je zachyceno na snímku 1.3.

1.3.2 Orgánová úroveň

Propagace depolarizační vlny probíhá buď skrze buňky samotné nebo preferenčními drahami, které jsou popsány v kapitole 1.2. Nejprve dochází ke stahu síní. Depolarizace je pozdržena na úrovni AV uzlu. To je důležité k ochraně komor před příliš rychlou frekvencí impulzů, která by mohla vést k desynchronizaci a následné fibrilaci komor nebo jiné arytmii. Propagace impulzu komorami se děje po již popsaných preferenčních drahách. Současná depolarizace většího množství buněk vydává dostatečně velký a především měřitelný napěťový signál, který můžeme snímat z povrchu těla jako elektrokardiogram. V dnešní době existuje i technologie přímého snímání těchto signálů zevnitř srdce.[7]

Znalosti shrnuté v této kapitole budou následně využity při vytváření a definování vlastností především správně fungujícího modelu srdce.



Obr. 1.3: Průběhy depolarizací v jednotlivých částech srdce: SA uzel (A), síňová svalovina (B), AV uzel (C), Purkyňova vlákna (D), svalovina komor (E) [6]

1.4 Patofyziologie

Po nástinu ideálně fungujícího srdce v předchozí kapitole je na řadě shrnutí některých patologií. Patofyziologie srdce je opět velice obsáhlé téma a existuje mnoho doprovodné literatury, které se jej snaží obsáhnout. Z tématu bychom mohli vy-

zdvihnout arytmie. Jedná se o jakoukoli poruchu vzniku, nebo vedení depolarizační vlny v srdci [8]. Tato porucha se obvykle projevuje poruchou rytmu, kterou můžeme sledovat na EKG. V této kapitole bude podrobně probrána hlavně fibrilace síní, která bude následně i předmětem modelování.

1.4.1 Atriální fibrilace

Jedná se vůbec o nečastěji se vyskytující arytmii. Její prevalence stoupá s věkem a proto jsou pacienti často vyššího věku, s čímž obvykle bývají spojeny další komorbidity ať už kardiálního nebo jiného charakteru. Obvykle je fibrilace síní spojena s hypertenzí, ischemickou chorobou srdeční, chlopenními vadami, kardiomyopatiemi, myokarditidami a dalšími. Existuje však i forma izolované fibrilace síní. Dlouhodobě pak u pacientů s fibrilací síní dochází ke strukturálním změnám, na jejichž podkladě se fibrilace lépe udržuje a tím i snáze přechází do chronické formy. Jedná se tedy o klasický *circulus vitiosus*. [9]

Na EKG se fibrilace projevuje nízkými vlnami o vysoké frekvenci a absencí vln P viz 1.4. Amplituda těchto vln má vysokou interindividuální variabilitu. Aktivace komor je nepravidelná, a to z důvodu, že ne každý vzruch, který je přijat atrio-ventrikulárním uzlem je poslán dál. Rozlišujeme fibrilaci s rychlou (až do 200 tepů za minutu) a pomalou komorovou odpovědí (často v klidu nebo ve spánku). [10]



Obr. 1.4: Fibrilace síní (nestálá izoelektrická linie, nepravidelná akce komor) [5]

Mechanismus vzniku

Častým spouštěčem fibrilace je ektopická aktivita vycházející z ústí plicních žil do levé síně. Kardiomyocyty zde mohou zasahovat různě hluboko do plicních žil. Tyto buňky se svým elektrofyziologickým profilem mírně liší od normálních buněk síní. Tyto rozdíly umožňují vznik a udržování ektopické aktivity, která se rozšiřuje na síně a jejímž důsledkem je rozhození jinak vysoce organizovaného stahu. [11]

Fibrilace může vzniknout také na podkladě síňového flutteru. Jedná se o arytmii charakteru makroreentry, kdy vzruch krouží přes síňovou svalovinu. Akce síní je pravidelná a obvykle s nižší frekvencí, což jsou zásadní rozdíly oproti fibrilaci. Flutter se může přesmyknout do fibrilace a stejně tak opačně. Krom pravidelné akce,

kterou lze vidět na EKG je flutter charakteristický i přítomností vln F, které nápadně připomínají zuby pily. Vznik flutteru je podmíněn přítomností dráhy, která má pomalejší vedení vzruchu. Část pravé síně nazývaná kavotrikuspidální istmus představuje fyziologicky přítomnou oblast svaloviny na které může vznikat tato patologie. Fluttery pak můžeme dělit na typické a atypické podle toho, zda v jejich cestě leží právě zmíněný istmus. Do kategorie makroreentry arytmí na jejichž podkladě může vzniknout fibrilace síní patří i AV nodální reentry tachykardie. V jejím případě je součástí okruhu i AV uzel a svalovina komor.[10]

Ekvivalentem makroreentry flutteru je mikroreentry flutter u kterého vzruch nekrouží přes svalovinu celých síní, ale soustředí se ve větším počtu malých ložisek. Jejich podkladem mohou být jizvy po mikroinfarktech, radiofrekvenčních ablacích nebo remodelace tkáně v důsledku chronického poškození srdce.[12]

V horizontu posledních dekad přibývá pramenů, které dávají fibrilaci síní do souvislosti se skupinou onemocnění jejichž společným znakem je amyloidóza. Jedná se o strádání ukládání nerozpustných látek (obvykle fibrilárních proteinů) ve tkáních. Příčinou depozice je až na výjimky již probíhající patologický proces v těle. Nejčastěji se jedná o chronický zánět, ale může jít i o onkologické onemocnění nebo vrozené vady. Proteiny tvořené depozita jsou rezistentní vůči proteolýze a zároveň jsou příliš velké na to, aby byly z těla vyloučeny močí. Souvislost mezi amyloidózou a strukturálním poškozením srdce (především kardiomyopatie) je známa již delší dobu. Nyní se však ukazuje, že amyloid má pravděpodobně vliv přímo i na přenos elektrického vzruchu myokardem a proto se může podílet na vzniku arytmí.[13][14]

Klinické důsledky

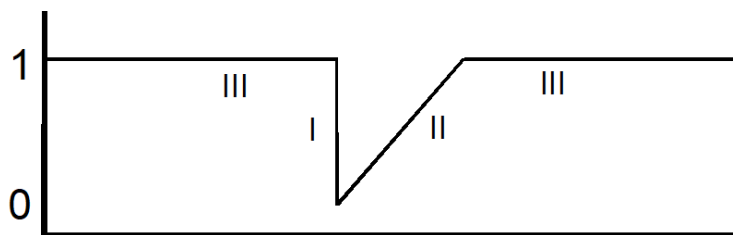
Nejzávažnějším důsledkem fibrilace síní je tvorba krevních sraženin v síních, a to především v síňových ouškách. Komory sice zvládnou krev samy přečerpávat, nicméně krev v oušcích, která není pravidelnými stahy vytlačována se začne srážet. Tyto sraženiny se mohou samovolně nebo po odeznění fibrilace dostat do hlavního toku krve a vycestovat ze srdce vstříc malému nebo velkému oběhu. Nejzávažnějším důsledkem je embolizace v cévách mozku s následnou cévní mozkovou příhodou. Neméně významné jsou však i infarkty končetin nebo ucpání cév vedoucích k orgánům dutiny břišní. Vycestováním sraženiny z pravého oddílu srdce vstříc plicím může vést k infarktu plic [14]. Při chronickém průběhu dochází k postupné remodelaci myokardu. Remodelace poskytuje podklad pro snazší vznik i udržení fibrilace v budoucnu.[10]

2 Srdce z pohledu techniky

Se základním povědomím o biologii srdce se můžeme otočit a popsat jej pomocí matematických modelů. Posun v technologii nám umožňuje nazírat na srdce z mnoha pohledů na rozdíl od doby, kdy celé vyšetření srdce bylo založeno pouze na poslechu, poklepu a pohmatu. Použitím zobrazovací techniky jako je výpočetní tomografie, ultrazvuk nebo nukleární magnetická rezonance jsme schopni získat velké množství informací ať už o rozměrech, tvaru, ba i dokonce funkčnosti jednotlivých srdečních oddílů. Nicméně z pohledu výzkumu srdce nemusí ani toto vše stačit. Modelování nabízí v tomto ohledu neinvazivní cestu, kterou lze srdce zkoumat. První modely srdce se začaly objevovat již na počátku minulého století. V dnešní době jsou tyto modely již velmi pokročilé a jejich pomocí lze simulovat mnoho arytmií nebo jiných srdečních poruch.[15]

2.1 Wienerův model srdce

Mezi velmi jednoduché modely šíření depolarizační vlny by se dal zařadit model z poloviny minulého století vytvořený Norbertem Wienerem a Arturem Rosenbluethem[16]. Tento model předpokládá, že konkrétní oblast srdce se může nacházet pouze ve třech jasně ohraničených stavech. Prvním je aktivní stav (I), který odpovídá čelu šířící se depolarizace (viz 2.1). Následuje refrakterní stav (II), kdy se právě depolarizovaná tkáň repolarizuje a tudíž nereaguje na téměř žádné další impulzy. Vyjimku z předchozího mohou tvořit dostatečně silné impulzy. Posledním stavem je klidový stav (III). Další premisou modelu je homogenita srdeční tkáně. Tedy i přes rozdílné rychlosti vedení v určitých částech srdce je považováno za homogenní tkáň. Ačkoli se z dnešního pohledu může tento model jevit jako zastaralý, lze na něm ukázat základní šíření depolarizační vlny a zároveň některé arytmie.



Obr. 2.1: Schématické znázornění Wienerova modelu se třemi stavy (I-III) [16]

2.2 Modely založené na diferenciálních rovnicích

Po krátkém ohlédnutí se přesuneme k modernějšímu uchopení celého problému. Novější modely již uvažují o srdeční tkáni jako o funkčním syncitiu, kde se membránové napětí přesouvá z buňky na buňku prostřednictvím buněčných spojů. Pomocí diferenciálních rovnic je možné popsat činnost srdečních buněk ve spojitém čase. Všechny změny napětí jsou závislé především na poměrech koncentrací iontů v intracelulárním a extracelulárním prostředí. Další důležitá vlastnost je propustnost membrány pro jednotlivé ionty, která je dána přítomností specifických iontových kanálů.

Bidomain model

Tento model charakterizuje srdce pomocí základních elektrických veličin - intenzitou elektrického pole, elektrickým proudem a vodivostí.

$$\mathbf{E} = -\nabla\phi \quad (2.1)$$

$$\mathbf{J} = \mathbf{G}\mathbf{E} = -\mathbf{G}\nabla\phi \quad (2.2)$$

kde \mathbf{E} označuje intenzitu elektrického pole, ϕ elektrický potenciál, \mathbf{G} vodivost a \mathbf{J} proudovou hustotu. Proudová hustota má dvě složky - intracelulární a extracelulární, které mohou být vyjádřeny následovně:

$$\mathbf{J}_i = -\mathbf{G}_i\nabla\phi_i \quad (2.3)$$

$$\mathbf{J}_e = -\mathbf{G}_e\nabla\phi_e, \quad (2.4)$$

kde indexy i a e označují konkrétní složku jednotlivých tenzorů. Pomocí proudových hustot v rovnicích 2.3 a 2.4 si můžeme vyjádřit membránový proud I_m :

$$\nabla\mathbf{J}_e = I_m, \nabla\mathbf{J}_i = -I_m. \quad (2.5)$$

Membránový proud lze vyjádřit i pomocí membránového napětí V_m a kapacity membrány C_m :

$$I_m = \beta_m(C_m \frac{dV_m}{dt} + i_{\text{ion}}), \quad (2.6)$$

kde doplňující konstanty β_m a i_{ion} označují poměr povrchu ku objemu buňky, respektive iontový proud přes membránu na pozadí, který je dán činností například

Na^+/K^+ pumpy a je v čase neměnný. Kombinací rovnic 2.4 až 2.6 získáme konečnou rovnici bidomain modelu:

$$\nabla \mathbf{J}_e = -\nabla(\mathbf{G}_e \nabla \phi_e) = \beta_m \left(C_m \frac{dV_m}{dt} + i_{\text{ion}} \right). \quad (2.7)$$

Pro úplnost zbývá definovat okrajové podmínky modelu. Tak jako je srdce prostorově ohraničeno, musí být ohraničen i matematický model. Vycházíme z předpokladu, že z vnějšího prostředí, které není zavzato do modelu nepřichází žádný iontový proud a proto jsou zde voleny Neumanovy (no-flux) okrajové podmínky, které jsou shrnuty následující rovnicí:

$$\Gamma : \mathbf{n}(\mathbf{G}_e \nabla \phi_e) = \mathbf{n}(\mathbf{G}_i \nabla \phi_i) = 0, \quad (2.8)$$

kde \mathbf{n} označuje vnější normálový vektor hranice Γ . [17]

Monodomain model

Oproti předchozímu bidoménnovému modelu je následující monodoménnový jednodušší. Zjednodušení spočívá v předpokladu isotropie vnějšího a vnitřního prostředí buňky. Vodivosti pak lze pokládat za sobě přímo úměrné s konstantou λ :

$$\mathbf{G}_e = \lambda \mathbf{G}_i. \quad (2.9)$$

Dodatečným zavedením veličiny efektivní konduktivity $\mathbf{G} = \mathbf{G}_i \lambda / (1 + \lambda)$ můžeme přepsat rovnici bidoménnového modelu na monodoménnový následujícím způsobem [17]:

$$\nabla(\mathbf{G} \nabla V_m) = \beta_m \left(C_m \frac{dV_m}{dt} + i_{\text{ion}} \right), \quad (2.10)$$

spolu s platností obdobných okrajových podmínek:

$$\Gamma : \mathbf{n}(\mathbf{G} \nabla V_m) = 0 \quad (2.11)$$

I přes jednodušší popis prostředí bylo ukázáno, že šíření depolarizační vlny podle obou modelů je velmi podobné. [18]

2.3 FitzHugův-Nagumův model

Následující model vychází z Hodgkinova-Huxleyho modelu. Ten byl vytvořen zkoumáním vlastností neuronu sépie. Celkově sestává ze čtyř diferenciálních rovnic, kdy první popisuje časový průběh membránového napětí v závislosti na elektrické kapacitě membrány, jednotlivých proudech iontů a propustnostích příslušných iontových kanálů. Tyto propustnosti jsou popsány zbývajícími třemi rovnicemi.

FHNM zredukoval tři diferenciální rovnice popisující propustnost membrány do jedné lineární. Změna napětí je vyjádřena kubickou diferenciální rovnicí[19]:

$$\frac{dU}{dt} = \nabla(\sigma \nabla U) + kc_1(U - B) \left(\frac{U - B}{A} - a \right) \left(1 - \frac{U - B}{A} \right) - kc_2\nu, \quad (2.12)$$

$$\frac{d\nu}{dt} = ke \left(\frac{U - B}{A} - \nu \right), \quad (2.13)$$

kde U je membránové napětí a ν je uměle vytvořená veličina charakterizující propustnost membrány. Celé fungování modelu lze zobrazit na diagramu závislosti $\nu(U)$. Pro vytvoření takového diagramu je potřeba odvodit nulkliny pro obě sledované proměnné. Nulklina je taková množina bodů ve kterých je derivace sledované proměnné rovna nule. Předpisy pro U -nulklinu získáme vyjádřením veličiny ν :

$$0 = \frac{dU}{dt} = kc_1(U - B) \left(\frac{U - B}{A} - a \right) \left(1 - \frac{U - B}{A} \right) - kc_2\nu \Rightarrow \quad (2.14)$$

$$\nu = \frac{c_1}{c_2}(U - B) \left(\frac{U - B}{A} - a \right) \left(1 - \frac{U - B}{A} \right), \quad (2.15)$$

analogicky pak získáme předpis pro ν -nulklinu:

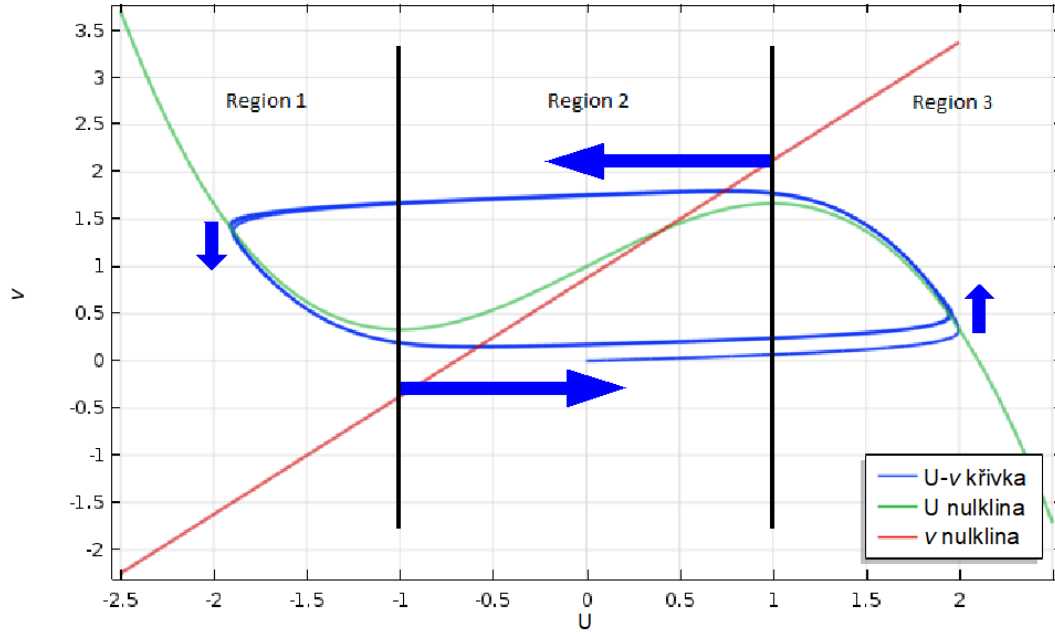
$$0 = \frac{d\nu}{dt} = ke \left(\frac{U - B}{A} - \nu \right) \Rightarrow \quad (2.16)$$

$$\nu = \frac{U - B}{A}. \quad (2.17)$$

Z rovnice zmizel člen $\nabla(\sigma \nabla U)$. Tento člen popisuje šíření depolarizace v prostoru a tudíž nemusí být v diagramu uvažován. Obě nulkliny z rovnic 2.15 a 2.17 jsou vyneseny do grafu na snímku 2.2. Stejně tak je v diagramu vynesena křivka U - ν vycházející z původního bodu $[0;0]$. Průběh křivky sleduje směr šipek, které naznačují směřování a velikost hodnot derivací v prostoru pro obě veličiny. Tedy pokud se hodnota proměnné ν nachází v grafu pod U -nulklinou, bude napětí stoupat *et vice versa*. Na snímku jsou také vyznačené tři regiony, které jsou definovány polohami lokálních maxim U -nulkliny. Důležité je pak umístění průsečíku obou nulklin, pro který platí:

$$\frac{dU}{dt} = \frac{d\nu}{dt} = 0 \quad (2.18)$$

a jedná se tedy o rovnovážný bod celého systému. Umístěním průsečíku do regionů jedna a tři by vedlo k zastavení změny U i ν a konvergenci křivky U - ν do tohoto bodu. Naopak umístěním do regionu dvě zajistí, že trajektorie křivky bude cyklická, tak jak je tomu právě na přiloženém snímku 2.2.



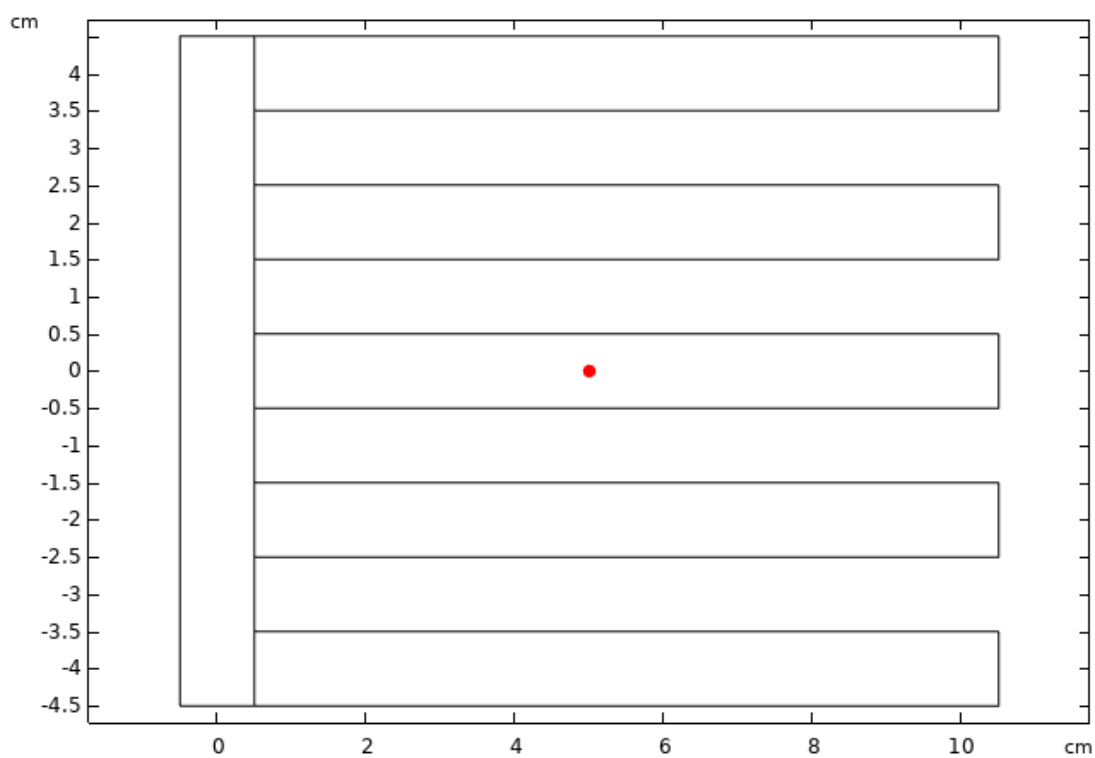
Obr. 2.2: Diagram FitzHugova-Nagumova modelu

Pro větší přehlednost budou parametry z rovnic (2.12) a (2.13) popsány v tabulce 2.1 spolu i s číselnými hodnotami.

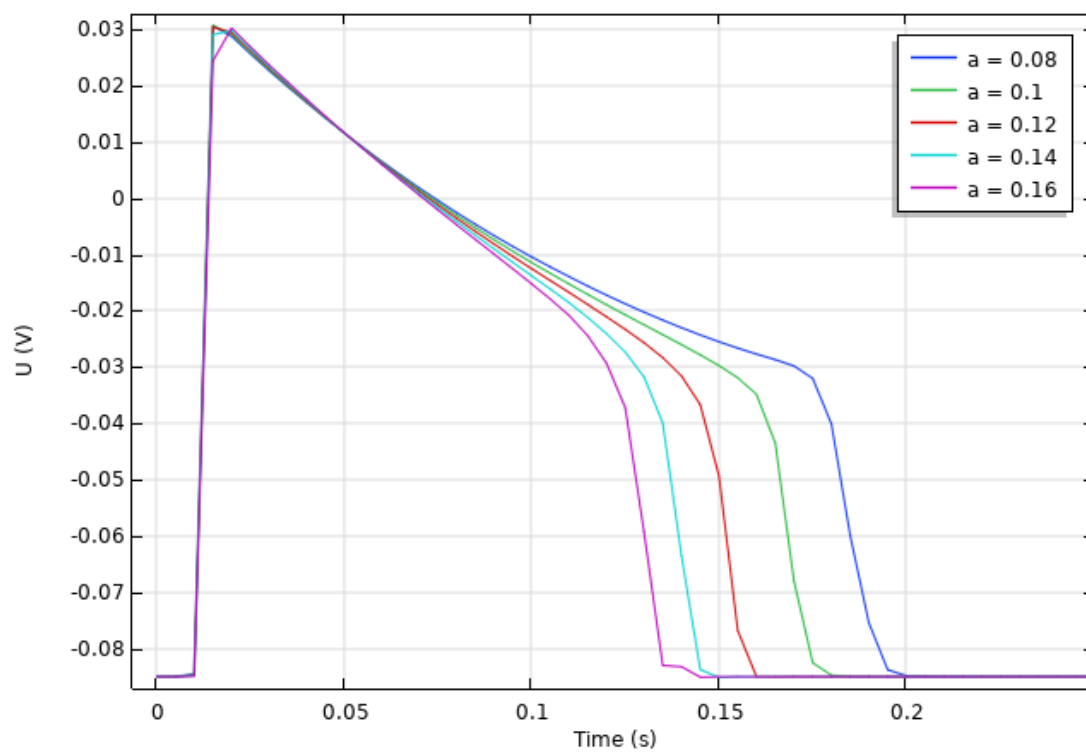
Tab. 2.1: Parametry FitzHugova-Nagumova modelu [20]

Parametr	Popis	Jednotky	Síň	SA uzel
σ	Vodivost	[mS/m]	8	0.5
a	Parametr prahového napětí	[-]	0.13	-0.6
c_1	Charakteristika membrány	[-]	2.6	1000
c_2	Charakteristika membrány	[-]	1	1
e	Excitabilita	[-]	0.013	0.06
A	Amplituda akčního napětí	[mV]	140	33
B	Hodnota klidového napětí	[mV]	-85	-22
k	Charakteristika membrány	[m/s]	1000	1000

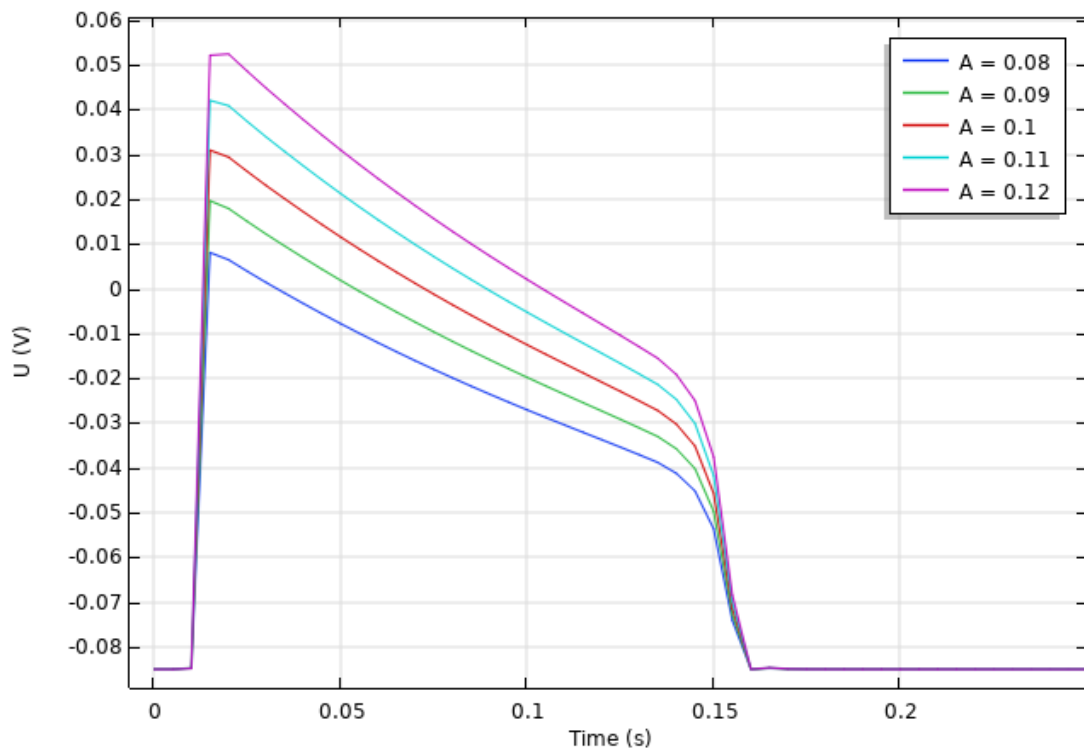
Pro lepší názornost vlivu jednotlivých parametrů na průběh akčního napětí na membráně byl vytvořen model tvaru hřebenu viz 2.3, kde společná část je v jeden moment excitována a vzruch se šíří po struktuře k jednotlivým ramenům. Rovnice, která vlnu definuje je v každém bodě stejná. V jednotlivých ramenech se však mění vybrané parametry.



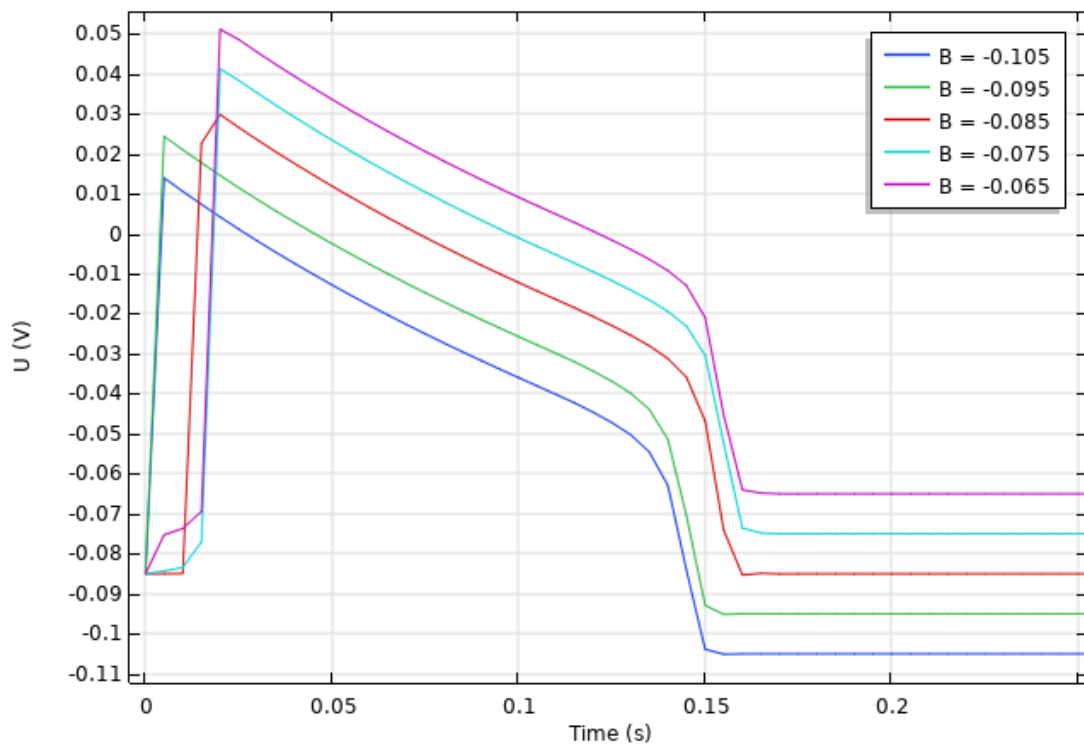
Obr. 2.3: Geometrie modelu vytvořeného pro testování vlivu jednotlivých parametrů



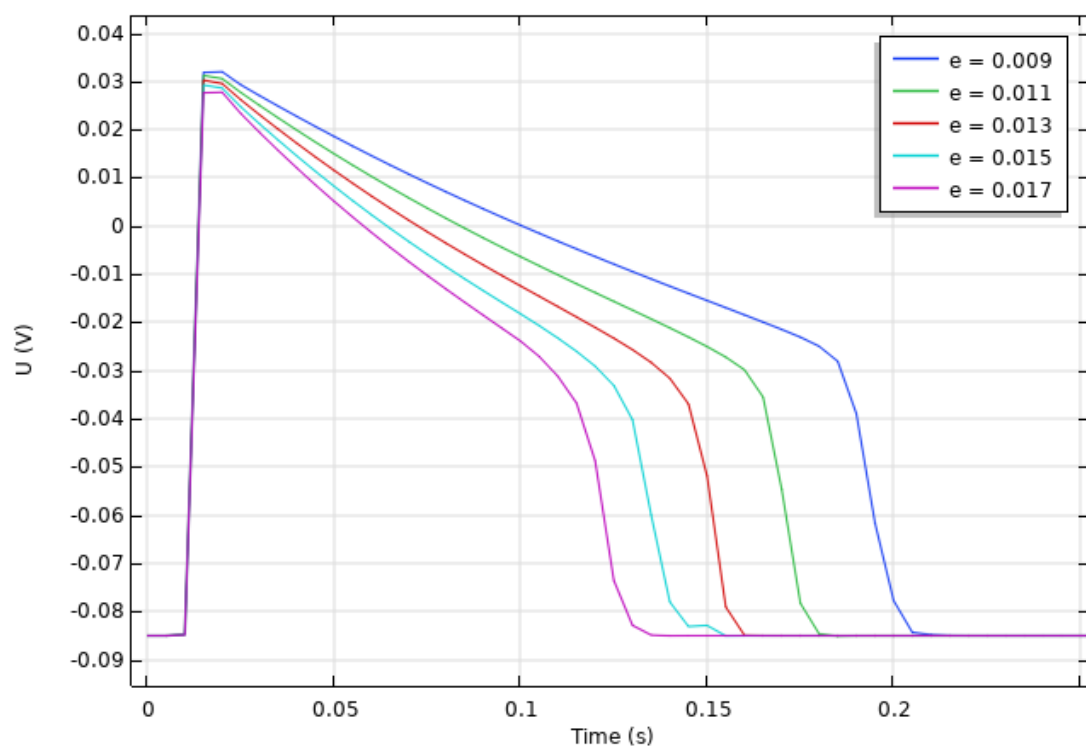
Obr. 2.4: Vliv parametru a (parametr prahového napětí)



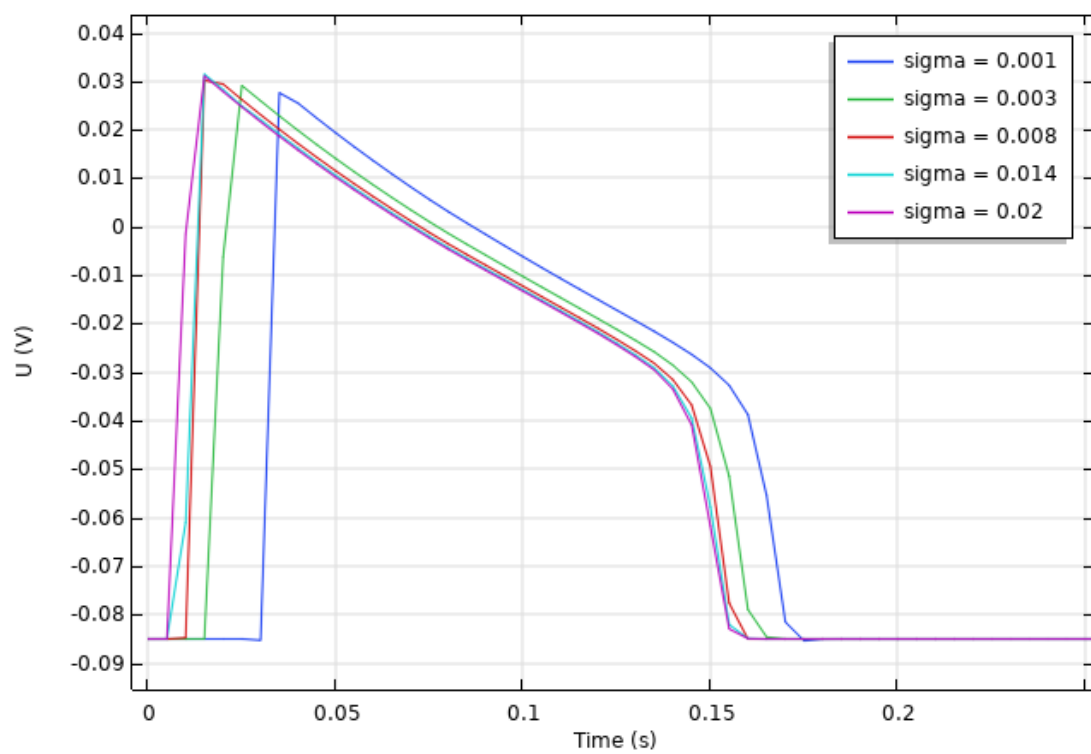
Obr. 2.5: Vliv parametru A (amplituda akčního napětí)



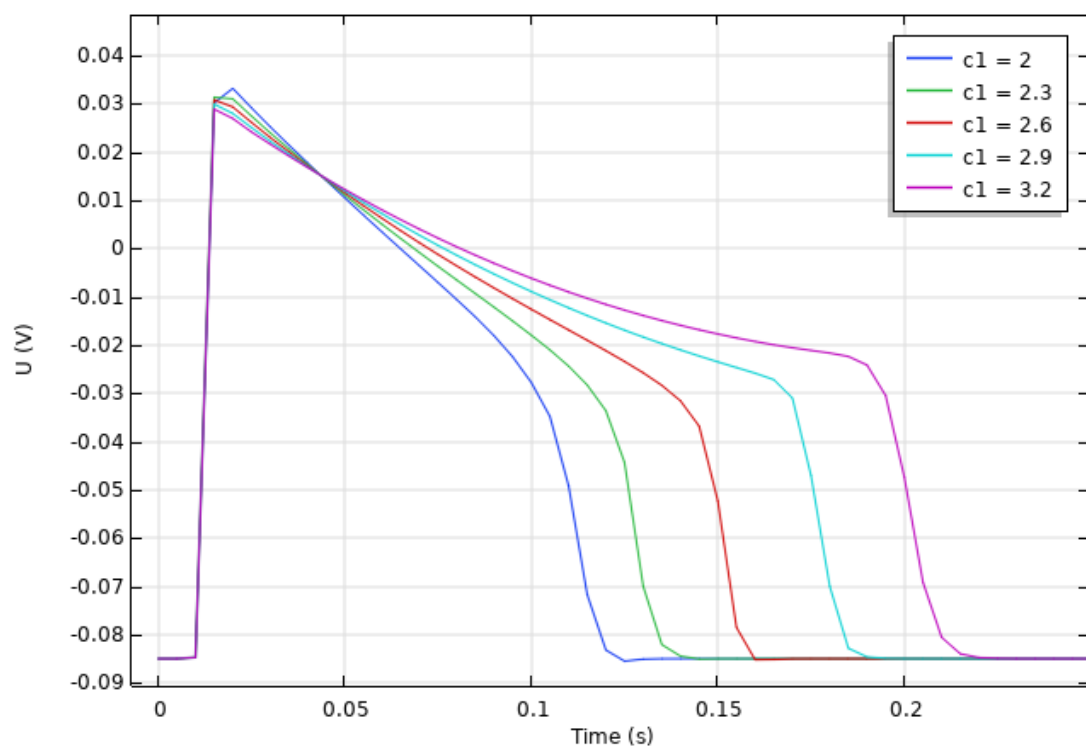
Obr. 2.6: Vliv parametru B (hodnota klidového napětí)



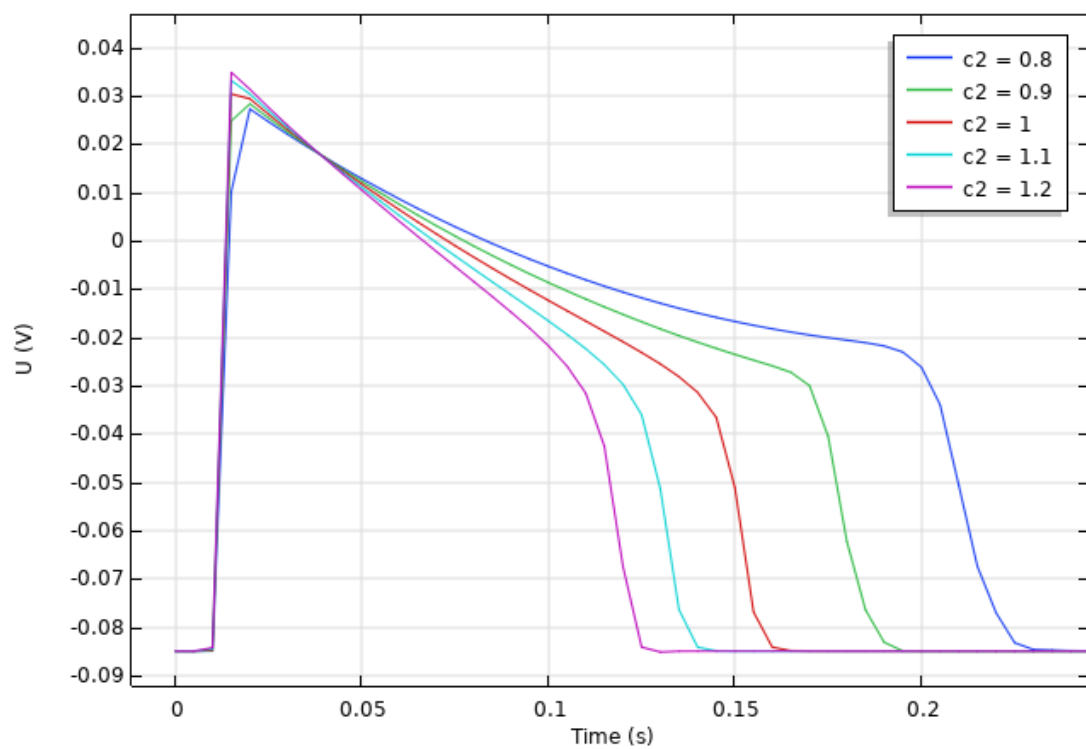
Obr. 2.7: Vliv parametru e (excitabilita)



Obr. 2.8: Vliv parametru σ (vodivost)



Obr. 2.9: Vliv parametru c_1 (charakteristika membrány)

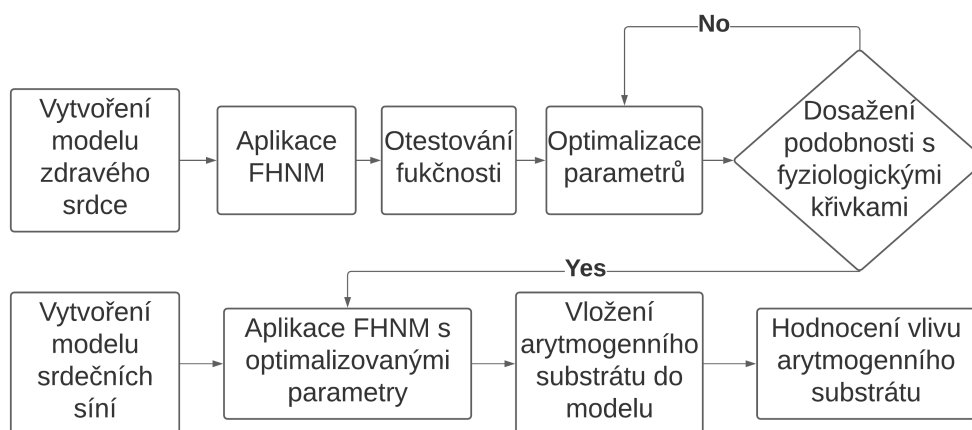


Obr. 2.10: Vliv parametru c_2 (charakteristika membrány)

Z grafů 2.4, 2.7, 2.9 a 2.10 je patrné, že parametry a , e , c_1 a c_2 (prahové napětí, excitabilita a charakteristiky membrány) ovlivňují především délku trvání depolarizace. Parametry A a B (amplituda a klidové napětí) v grafech 2.5 a 2.6 určují napěťový rozsah depolarizace, konkrétně vrchní a spodní hranici. Parametr σ (vodivost) se od zbylých výše vykreslených liší. Ovlivňuje především rychlost šíření vlny v prostoru. Díky tomu, že ve všech ramenech byly napěťové změny snímány na stejné úrovni (svislíce procházející červeným bodem na obrázku 2.3), se podařilo zachytit i změny parametru σ v grafu 2.8, kdy při nižší hodnotě dorazila depolarizační vlna do bodu později *et vice versa*.

Oproti výše zmíněným modelům (bidomain, monodomain a Hodgkin-Huxley) je FHNM jednodušší. Byť sestává ze dvou rovnic a mohl by se zdát proto složitější oproti monodomain a bidomain modelu, nepotřebuje ke své funkci hodnoty membránových proudů a pracuje pouze s hodnotami napětí. To je výhodou při prostorovém i časovém vzorkování celého problému. Aby model fungoval, bylo by potřeba velice jemné vzorkování, aby se jednotlivé membránové proudy mohly projevit. S tím by následně rostla výpočetní náročnost. Pokud je vypustíme, nemusíme zkoumanou oblast vzorkovat příliš jemně a můžeme se soustředit více na šíření depolarizační vlny [21]. Počet parametrů je sice vyšší, ale volením vhodných hodnot lze modifikovat průběh membránového napětí a tedy i lépe napodobit průběhy depolarizace jednotlivých srdečních oddílů, tak jako tomu je na obrázku 1.3. Model si zachovává oscilační vlastnosti, proto se hodí i pro popis tkáně SA uzlu, která se také pravidelně sama excituje [22].

V následujících kapitolách se přesuneme od teoretických úvah k praktickému provedení modelů. Za cíl této práce je kladeno vytvoření věrohodného 2D modelu zdravého srdce. Postup k dosažení tohoto cíle je shrnutý v následujícím vývojovém diagramu:



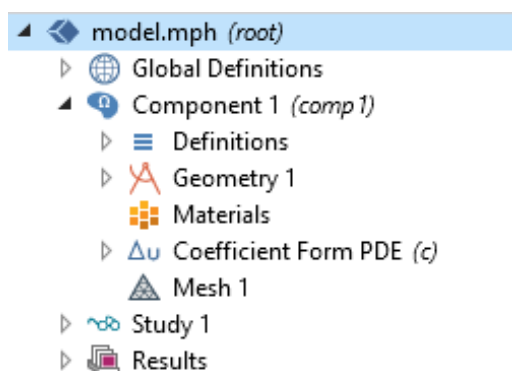
Obr. 2.11: Vývojový diagram pro postup v diplomové práci

3 COMSOL Multiphysics®

Simulace, které byly výše provedeny nebo budou následovat byly vytvořeny v prostředí COMSOL Multiphysics® (dále jen Comsol). Jedná se o grafické rozhraní umožňující vytváření simulací na podkladě diferenciálních rovnic. Prostředí je intuitivní a lze v něm modelovat nejrůznější fyzikální nebo matematické problémy. Software je celosvětově rozšířen [23].

3.1 Seznámení se s prostředím

Při vytváření nového projektu nabízí několik panelů, které uživatele provedou celým procesem. Ty nejzákladnější jsou zobrazeny na obrázku 3.1 a některé z nich budou přiblíženy v následujících podkapitolách.



Obr. 3.1: Základní panely pro vytváření modelu

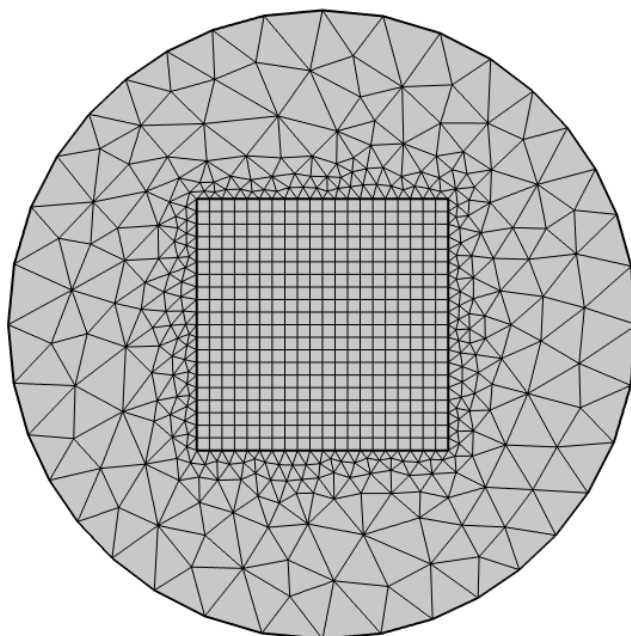
Prvním krokem při tvorbě nového objektu je výběr komponenty. Zde Comsol nabízí rozsah od 0D (bod) až po 3D těleso. Pro účely semestrální práce je 2D komponenta dostačující.

3.1.1 Geometry

Panel *Geometry* nabízí uživateli základní geometrické tvary a křivky pro vytvoření návrhu modelu. Jednotlivá primitiva jsou umísťovány do souřadnicového systému a jejich parametry jsou zadávány v předem předvolených jednotkách (metry, stopy, palce atd.). Základní primitiva mohou vstupovat do operací používaných při práci s množinami za účelem vytvoření složitějších struktur. Těmito operacemi jsou rozdíl, sjednocení a průnik. Další skupinou operací jsou transformace. Zde může uživatel najít možnosti jako kopírování, zrcadlení jednoho objektu, rotaci, přeskálování nebo vytvoření matice stejných objektů v prostoru.

3.1.2 Mesh

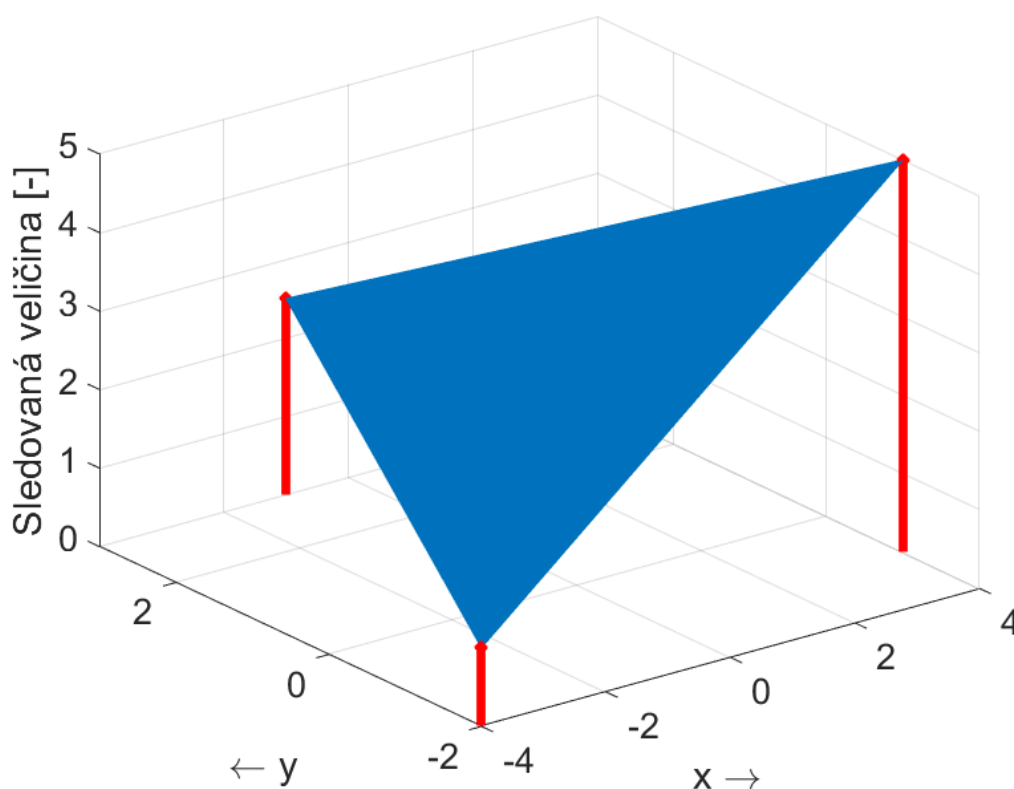
Před spuštěním jakýchkoli simulací je nutné provést diskretizaci celého modelu. K tomuto účelu slouží uživateli panel *Mesh*. Jeho funkcí je namapování diskrétní mřížky na geometrii modelu, aby na něm mohla následně probíhat simulace. Mřížka rozdělí model na menší podjednotky, které jsou definovány krajními uzlovými body. Pouze v těchto bodech probíhají výpočty řídicích rovnic a mimo ně jsou sledované hodnoty (obecně jakékoli sledované veličiny - teploty, napětí, rychlosti atd.) aproximovány. Tento přístup se nazývá metoda konečných prvků (*Finite element method* (FEM))[24]. Comsol nabízí vytvoření mřížky složené z trojúhelníkových nebo čtyřúhelníkových podjednotek. Zároveň je možné volit mezi devíti režimy hustoty mřížky. S rostoucí hustotou uzlů roste zároveň prostorová přesnost prováděných výpočtů a nižší potřeba aproximace mezi uzly. Zároveň také roste výpočetní náročnost.



Obr. 3.2: Ilustrační snímek vytváření mřížky uzlových bodů v prostředí Comsol

Na výše umístěném snímku 3.2 je vidět kruhový objekt se čtvercovou oblastí uprostřed. Je zde demonstrováno užití dvou způsobů vytváření mřížky (trojúhelníková vně čtverce a čtvercová uvnitř) a zároveň rozdíl v plošné hustotě uzlových bodů. Zatímco vně čtverce byla použita velikost elementů *Extra coarse*, tak uvnitř naopak *Extra fine*. Kromě různé velikosti elementů jsou tyto rozdílné parametry patrné i z přechodu mezi čtvercovou a trojúhelníkovou mřížkou, ta je prve hustější, aby dorovnala hustotu uvnitř čtverce a ke krajům objektu se stává řidší.

Jak bylo uvedeno výše, řídicí rovnice je vypočítávána pouze v uzlových bodech mřížky, čímž se snižuje výpočetní náročnost. Mezi uzlovými body jsou hodnoty sledované veličiny interpolovány pomocí interpolační funkce. Comsol používá defaultně pro interpolaci lineární polynomiální funkci viz 3.3. Jinými slovy je hodnota mimo uzlový bod dopočítána jako lineární kombinace hodnot v krajních uzlových bodech dané podjednotky.



Obr. 3.3: Znázornění lineární interpolace (modrá plocha) na základě hodnot v uzlových bodech (červené sloupce)

Kromě lineární interpolace nabízí Comsol i jednodušší interpolaci nejbližším sousedem, nebo naopak složitější interpolaci kubickým splinem. Lineární interpolace při dostatečné hustotě mřížky nabízí kompromis mezi těmito třemi variantami. I zde platí, že se složitější interpolační funkcí se zvyšují i výpočetní nároky na celý model.

3.1.3 Physics

V panelu *Physics* se dostáváme *ad rem* celého modelování. Program nabízí mnoho režimů, které pokrývají velkou část fyziky jako takové. Několika příklady jsou režimy

pro zkoumání mechanických vlastností těles, elektrochemie, elektromagnetismu, šíření tepla nebo akustických vln. Program nabízí i možnost zadání vlastní diferenciální rovnice, pokud není již obsažená nebo pokud by uživatel chtěl některé z již obsažených rovnic upravit do jiného tvaru. Právě tento režim bude použit v této práci. Základní nabízená rovnice má následující podobu:

$$e_a \frac{d^2 \mathbf{u}}{dt^2} + d_a \frac{d\mathbf{u}}{dt} + \nabla(-c\nabla \mathbf{u} - \alpha \mathbf{u} + \gamma) + \beta \nabla \mathbf{u} + a \mathbf{u} = f, \quad (3.1)$$

kde e_a , d_a , c , α , γ , β , a jsou koeficienty, \mathbf{u} je sloupcový vektor diferencovaných proměnných a písmenem f je označen zdroj. Tento vzor je dostačující pro aplikaci řídicí rovnice vycházející z FHNM. Fúze rovnic (2.12) a (3.1) bude přiblížena později v textu.

Okrajové podmínky

Při modelování pracujeme pouze s omezeným výřezem reality. Jsou aplikovány rovnice, které platí pouze na modelu a už ne mimo něj. Obecně by měly okrajové podmínky stejně jako zbytek modelu co nejlépe interpretovat realitu. Uvedeme-li příklad s šířením tepla skrz těleso, tak je zřejmé, že teplo se bude difúzně šířit do okolí od materiálu a jeho hodnota se bude se zvyšující se vzdáleností od tělesa snižovat. Přesuneme-li se zpět k srdci, tak nepředpokládáme šíření depolarizační vlny na okolní tkáň, protože nejsou vzrušivé. V tomto případě je na místě volit *Zero Flux* okrajové podmínky obdobně jako u bidomain modelu (2.2). Matematické vyjádření této úvahy lze zapsat následovně:

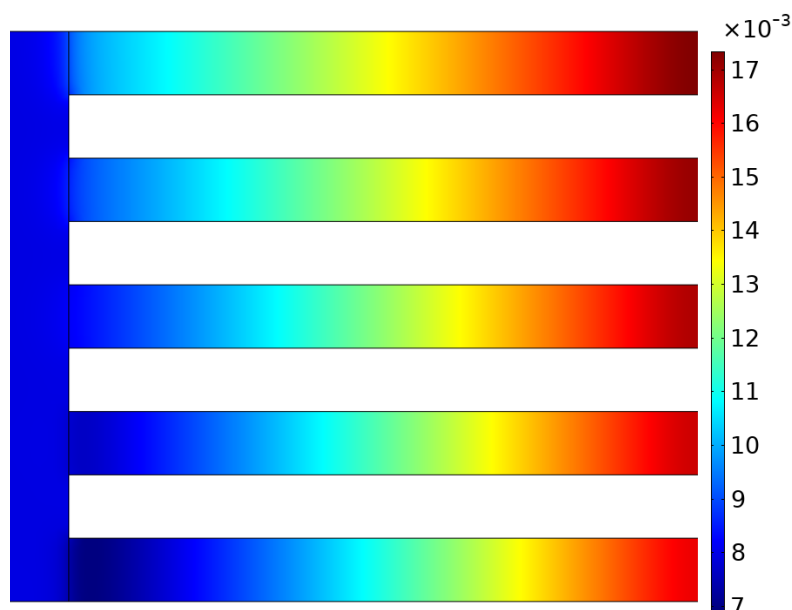
$$\Gamma : -\mathbf{n}(-c\nabla \mathbf{u} - \alpha \mathbf{u} + \gamma) = 0, \quad (3.2)$$

kde Γ označuje množinu okrajových bodů a \mathbf{n} normálové vektory směřující vně objektu. Zbylé proměnné jsou obdobné jako v rovnici (3.1).

3.1.4 Study a Results

Prostřednictvím panelů *Study* a *Results* se blížíme ke konci celého procesu. V prvním zmíněném panelu může uživatel navolit režim průběhu modelování. Pro účely této semestrální práce byl zvolen režim *Time Dependent*, protože cílem je sledovat změny membránového napětí v čase. Panel nabízí i navolení časového rozsahu modelování a vzorkování. I zde platí to, co již bylo zmíněno výše několikrát, a to že vyšší vzorkovací frekvence znamená vyšší výpočetní náročnost. Hranice intervalu pak mohou být voleny od nuly do jedné sekundy, to by mělo odpovídat tepové frekvenci 60 bpm, která je zcela fyziologická. [25]

Druhý panel slouží ke konečné vizualizaci provedené simulace. Program uživateli nabízí mnoho forem výstupů od tabulek až po animace. Výše se v práci objevili 1D ploty, které jsou jedním z možných výstupů (snímky 2.4 až 2.10). Panel umožňuje umístění bodu, ve kterém bude zaznamenán časový průběh sledované veličiny a ten se následně vynese do grafu. Jinou formou může být 2D plot, tedy již dvourozměrný obraz, kde jsou hodnoty sledované veličiny znázorněny pseudobarvením. Vrátili se k modelu ze snímku 2.3, tak by 2D plot po proběhlé simulaci mohl vypadat následovně:



Obr. 3.4: Ilustrační ukázka 2D plotu s pseudobarvením po proběhnuté simulaci (barevná škála je udávána ve V)

3.2 Tvorba modelu

V minulé podkapitole byl přiblížen program Comsol obecně. V této bude následovat popis tvorby použitých modelů, a to modelu celého srdce, 2D a 3D modelu srdečních síní. Obsahem podkapitoly nebude tvorba modelu využitého pro demonstraci parametrů FHNM ze snímků 2.3 a 3.4. Stejně tak se tato podkapitola nebude zabývat simulacemi.

3.2.1 Model srdce

Anatomie srdce byla z větší části popsána výše v kapitole 1.2. Modelování celé komplexní struktury srdce by bylo velmi náročné a ve výsledku pravděpodobně neefektivní. Pro účely této práce bude srdce zjednodušeno na síně, komory, jejich

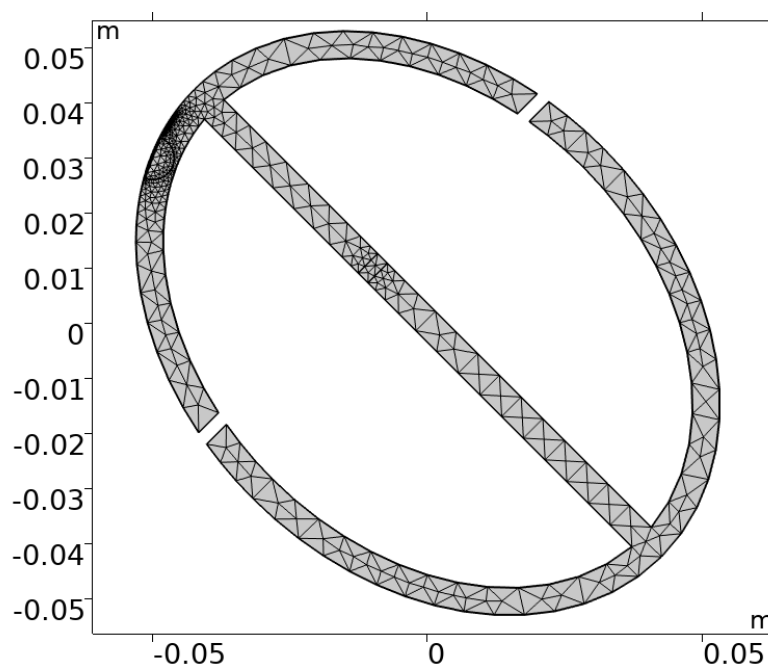
spojnici - AV uzel a primární pacemaker SA uzel. Celý tvar srdce by šel zjednodušit do podoby elipsy. Elipsa může být mimo jiné definována délkou své hlavní a vedlejší poloosy [26]. Za delší osu můžeme považovat spojnici srdeční báze a hrotu. Kratší pak bude součástí kolmé roviny vedené v polovině hlavní osy. Délky obou poloos jsou přibližně 6 a 4,5 cm [28]. Pro vytvoření dutého objektu byla vytvořena druhá elipsa zmenšená o tloušťku stěny. Tloušťka stěn jednotlivých oddílů srdce je různá. Opět zde pro účely modelování bude uvažována jednotná tloušťka 1 cm, která odpovídá tloušťce levé komory [27]. Menší elipsa byla odečtena od větší. Podél dlouhé poloosy byl vytvořen obdélník reprezentující sínové a komorové septum. Jeho tloušťka je opět stejná jako u komor a síní. Kolmo na něj byl přibližně v jedné třetině délky hlavní poloosy veden druhý obdélník, který byl opět odečten od dosavadního obrazce. Tím se obrazec rozdělil na síně a komory. Ve vzniklé mezeře byla dotvořena spojině představující AV uzel - jedinou vodivou spojnici viz 1.2. Jako reprezentace SA uzlu poslouží kruhová výseč umístěná do oblasti pravé síně (při pohledu vlevo). Jednotlivé objekty byly sjednoceny do jednoho kompaktního a ten byl už jako celek rotován. Produkt tohoto postupu je na snímku 3.5.



Obr. 3.5: Geometrie modelu celého srdce s oddělenými síněmi a komorami a oběma pacemakery

Po vytvoření geometrie následuje dotvoření mřížky uzlových bodů. Pro všechny srdeční oddíly byla volena triangulární mřížka. V pacemakerech byla hustota mřížky nastavena na vyšší *Extra fine*, u síní a komor byl parametr hustoty nastaven na *Fine*, nejsou tedy vzorkovány tak jemně. Výsledné namapování mřížky je vidět na

snímku 3.6.



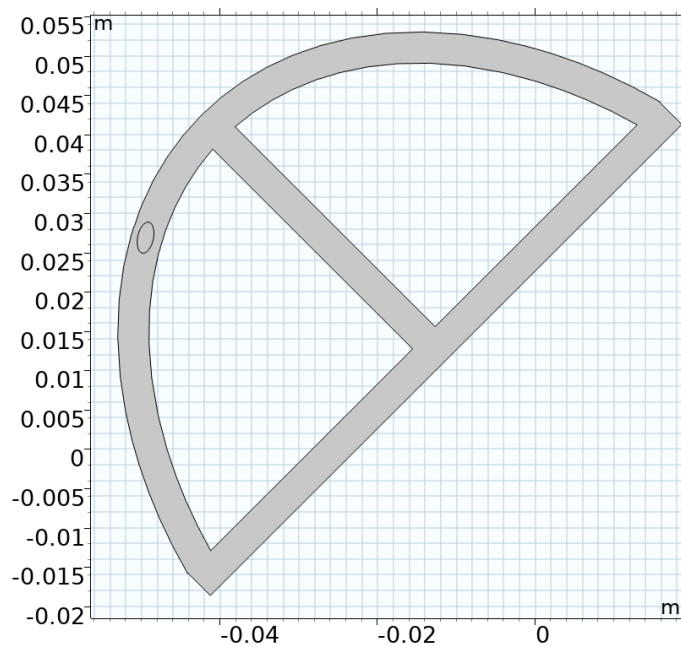
Obr. 3.6: Model srdce s namapovanou mřížkou - jemnější v oblasti pacemakerů, hrubší v oblasti svaloviny

3.2.2 Model srdečních síní

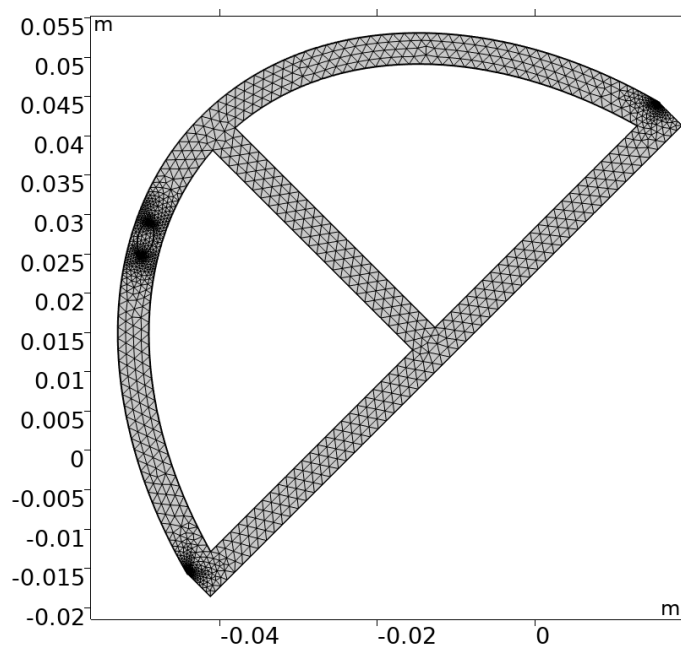
Při tvorbě geometrie modelu srdečních síní můžeme vyjít z předchozí podkapitoly. Komory, které by zde byly navíc budou oříznuty. Stejně tak AV uzel. Tím vznikne elipsoidní výseč. Ta bude uzavřena příčkou reprezentující atrioventrikulární septum. Vzniká tak uzavřený objekt rozdělený na dvě části - pravou a levou síň. Ve stěně pravé síně se nachází SA uzel. Pakliže jsou předmětem modelování pouze atria, je potřeba upravit i tloušťku jejich stěny. Ta byla nastavena na 4 mm [27]. Výsledná geometrie je vidět na snímku 3.7.

U předchozího modelu bylo srdce považováno za uzavřený systém, který není nijak ovlivňován z vnějšku a tudíž u něj byly zvoleny tomu odpovídající okrajové podmínky. To již v tomto případě bezprecedentně uvažovat nelze. Aktivita síní může být ovlivňována z AV uzlu, který tvoří vodivou spojnici síní a komor. Jelikož by však měl být AV uzel fyziologicky propustný pouze ve směru ze síní na komory, tak jej můžeme v tomto modelu zanedbat a považovat síně opět jako uzavřenou entitu.

Analogicky jako tomu bylo v předchozí podkapitole byla i zde namapovaná na geometrii modelu mřížka uzlových bodů. Díky tomu, že se bude pracovat s menším tělesem, tak by volba stejných parametrů jako u celého srdce vedla k nižšímu celkovému počtu uzlových bodů, a tím i ke zkrácení celkové doby výpočtu.



Obr. 3.7: Geometrie modelu srdečních síní s atrioventrikulárním septem a hlavním pacemakerem



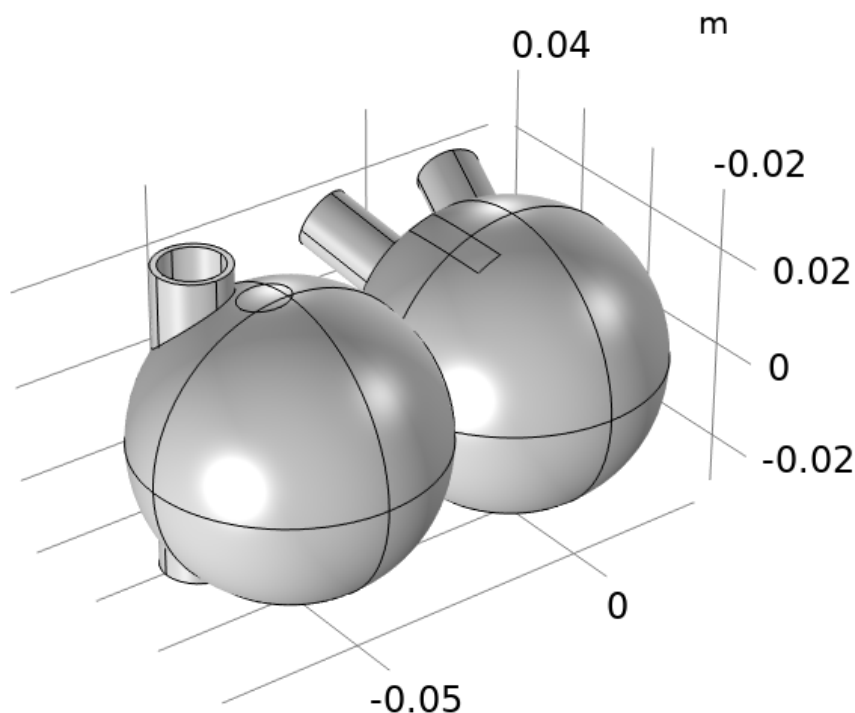
Obr. 3.8: Model srdečních síní s namapovanou mřížkou - jemnější v oblasti pacemaku, hrubší v oblasti svaloviny

Tato rezerva může být využita v tom směru, že se zvolí jemnější vzorkování v porovnání s přechodným modelem. Pro oblast SA uzlu byl zvolen parametr hustoty *Extremely fine*, pro oddíl svaloviny *Extra fine*. Provedené nastavení je prezentováno

na snímku 3.8. Při porovnání se snímek 3.6 je jemnější vzorkování patrné. Snímky sice nejsou ve stejném měřítku, to ale ve výsledku ještě víc podtrhuje rozdíl mezi nimi neboť model síní má tenčí stěny a i tak se jeví jemněji vzorkovaný.

3.2.3 3D model srdečních síní

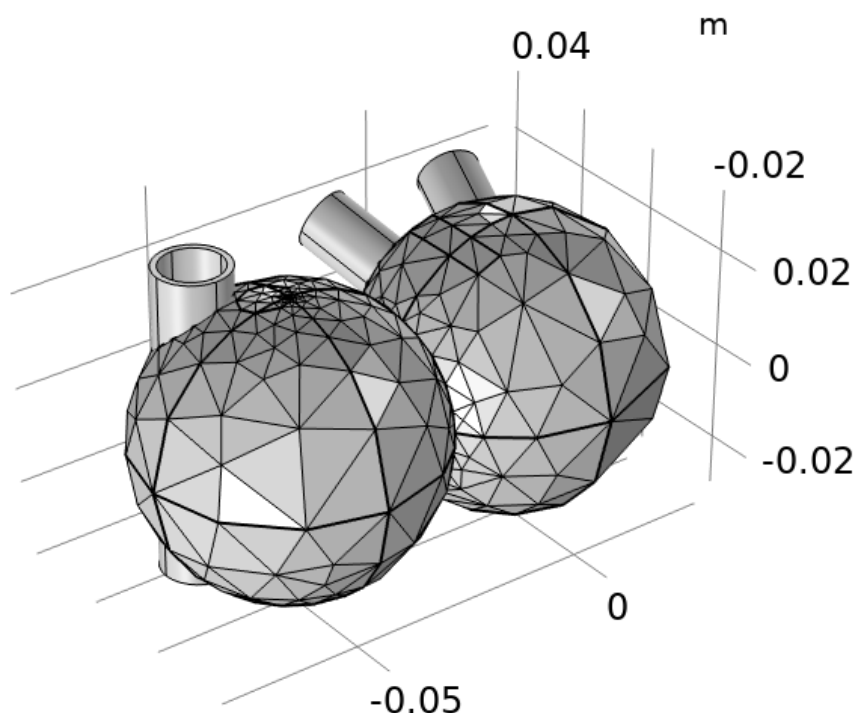
V prostoru si můžeme srdeční síně představit jako dva sféroidy, které na sebe nasedají, ale jsou rozděleny síňovým septem. Prvním krokem při tvorbě 3D modelu tedy bylo vytvoření kulovité dutiny s definovaným objemem ($volume \approx 65 \text{ ml}$, [29]) a tloušťkou stěny ($width = 4 \text{ mm}$, [27]). Tato sféra byla následně nakopírována a posunuta tak, aby se vytvořil překryv s první. Díky překryvu se části ploch obou sfér ocitly uvnitř dutiny. Tyto plochy byly odmazány. Spodní část sloučených sfér byla také odmazána, aby celkový obraz lépe odpovídal, tomu, že síně nasedají na komory prostřednictvím síňokomorového septa. Dalším krokem, který má vést k lepší věrohodnosti modelu bylo vytvoření žil ústících do srdce. Konkrétně jsou to dvě v případě pravé a čtyři u levé síně (viz kapitola 1.2). Plicní žíly ústící do levé síně budou později použity jako zdroje ektopické aktivity. Do stěny levé síně byly vloženy ještě dvě další oblasti, které budou sloužit pro simulaci zóny pomalého vedení. Posledním krokem bylo vytvoření SA uzlu u ústí horní duté žíly do pravé síně.



Obr. 3.9: 3D Model srdečních síní

Mřížka uzlových bodů byla v tomto případě namapována opět na stěny síní,

sinoatriální uzel a na ústí žil. Samotné žíly už pak nemusí být součástí simulace neboť zde platí předpoklad toho, že se jejich svalovina nestahuje na popud vzruchu, který se šíří myokardem.



Obr. 3.10: 3D Model srdečních síní s namapovanou sítí uzlových bodů

Jak je patrné na snímku 3.10, tak je stěna síní opět jemněji vzorkovaná v oblasti SA uzlu, zatímco vzorkování stěny obrácené ke čtenáři je hrubší. Mřížka sestává celkem z 4882 elementů, což je bezmála dvakrát více než tomu bylo u 2D modelu síní (2639 elementů), který byl vorkován podstatně jemněji.

Na všech modelech jejichž vytvoření bylo výše popsáno, budou probíhat simulace ať už fyziologických nebo patologických dějů. Nejdůležitějším z nich bude jistě poslední zmíněný.

3.3 Implementace diferenciálních rovnic

V předchozí podkapitole 3.1.3 bylo naznačeno, že Comsol pracuje s obecnou diferenciální rovnicí (viz rovnice (3.1)), kterou lze pomocí jejích parametrů upravit do tvaru, jaký si přeje uživatel. Jelikož se jedná o podstatu celého modelování, bude tomu věnována celá tato podkapitola. Pro pohodlí čtenáře budou rovnice popisující

FHNM z teoretické části a obecná rovnice 3.1 vloženy i sem do této kapitoly.

$$\frac{dU}{dt} = \nabla(\sigma \nabla U) + kc_1(U - B) \left(\frac{U-B}{A} - a \right) \left(1 - \frac{U-B}{A} \right) - kc_2\nu \quad (3.3)$$

$$\frac{d\nu}{dt} = ke \left(\frac{U-B}{A} - \nu \right) \quad (3.4)$$

$$e_a \frac{d^2 \mathbf{u}}{dt^2} + d_a \frac{d\mathbf{u}}{dt} + \nabla(-c \nabla \mathbf{u} - \alpha \mathbf{u} + \gamma) + \beta \nabla \mathbf{u} + a \mathbf{u} = f, \quad (3.5)$$

Srovnáme nyní rovnici (3.3) a (3.5). Obě rovnice obsahují člen s diferencí prvního řádu a člen s dvěma ∇ . Vše zbylé v první z rovnic FHNM můžeme dosadit za proměnnou f v obecné rovnici. Odpovídající si členy jsou barevně zvýrazněny. Z této vzevrubné analýzy vyplývá, že většina koeficientů v obecné rovnici bude nulová. Konkrétně se jedná o koeficienty e_a , α , γ , β a a . Za koeficient d_a bude dosazena konstanta 1 a za c bude dosazeno σ . Závislá proměnná U bude dosazena za \mathbf{u} .

$$0 \frac{d^2 \mathbf{u}}{dt^2} + 1 \frac{d\mathbf{u}}{dt} + \nabla(-\sigma \nabla \mathbf{u} - 0\mathbf{u} + 0) + 0 \nabla \mathbf{u} + 0\mathbf{u} = f \quad (3.6)$$

$$f = kc_1(U - B) \left(\frac{U - B}{A} - a \right) \left(1 - \frac{U - B}{A} \right) - kc_2\nu \quad (3.7)$$

Stejným postupem aplikovaných na rovnici 3.4 dojdeme k závěru, že i koeficient c bude nulový a koeficientu f bude odpovídat celá pravá strana rovnice. Za proměnnou \mathbf{u} bude nyní dosazeno ν .

$$0 \frac{d^2 \mathbf{u}}{dt^2} + 1 \frac{d\mathbf{u}}{dt} + \nabla(-0 \nabla \mathbf{u} - 0\mathbf{u} + 0) + 0 \nabla \mathbf{u} + 0\mathbf{u} = f \quad (3.8)$$

$$f = ke \left(\frac{U - B}{A} - \nu \right) \quad (3.9)$$

Comsol umožňuje zadání rovnic v obecném tvaru. Jednotlivé parametry modelu jsou nahrány v panelu *Parameters*, který slouží jako pole globálních proměnných.

Součástí panelu pro zadávání řídicí rovnice modelu jsou i pole pro zadání počátečních podmínek závislých proměnných. Počáteční hodnota U byla nastavena na -0,06 V pro SA uzel a -0,085 V pro oddíly svaloviny a AV uzel. Druhá závislá proměnná byla nastavena na hodnotu nula ve všech srdečních oddílech [20].

4 Výsledky 2D modelování

V následující kapitole budou rozebrány postupy modelování. Kroky budou sledovat první polovinu vývojového schématu ze snímku 2.11, s tím, že vytvoření modelů bylo již provedeno v předchozích oddílech (3.2.1). a 3.2.2). Dílčí výsledky budou prezentovány formou grafů změn membránového napětí v konkrétních bodech modelu a také 2D ploty, jejichž princip byl popsán výše.

4.1 Model zdravého srdce

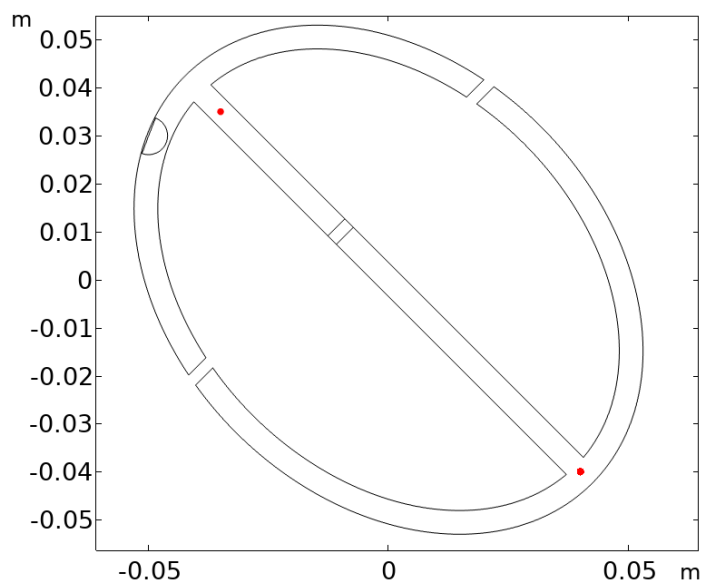
Jelikož je cílem práce vytvoření funkčního modelu fibrilace síní, může být tato kapitola vnímána čtenářem jako zbytečná. Jejím účelem zde je demonstrovat funkčnost FHNM, případně optimalizaci jeho *parametrů*. Výsledek poslouží jako výchozí bod pro simulaci arytmií.

Jak bylo nastíněno dříve, tak jsou pro správné fungování modelu klíčové jednotlivé *parametry*. Základem budou hodnoty uvedené v tabulce 2.1. Tabulka postihuje pouze SA uzel a svalovinu síní, což je pro modelování celého srdce nedostačující. Budeme-li vycházet z hodnot pro svalovinu síní, tak změnou *parametru* e z 0,13 na 0,06 dosáhneme prodloužení refrakterní fáze (viz obr. 2.7), čímž se přiblížíme průběhu křivky membránového napětí u komorového kardiomyocytu. AV uzel je oblast, ve které je vzruch veden pomaleji, proto zde bude snížena hodnota σ z 8 mS/m na 0,5 mS/m, tedy na stejnou hodnotu jako má *Sinoatriální* (SA) uzel [20]. Ostatní *parametry* budou ponechány na stejných hodnotách. Pro potřeby modelu stačí, aby vzniklo zpoždění mezi aktivací síní a komor, není potřeba uvažovat fakt, že AV uzel má svou vlastní automacii.

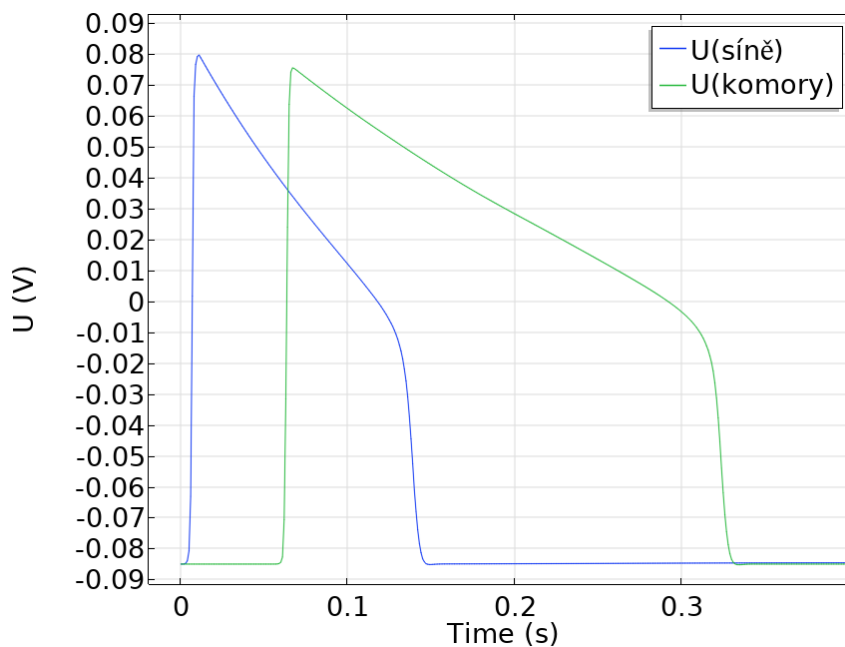
Do modelu byly umístěny dva *sledovací body* (viz snímek 4.1), ve kterých je monitorována hodnota membránového napětí. První se nachází v oblasti síní, při srdeční bázi a druhý v hrotu srdečním. Jejich poloha není náhodná. První z nich by měl korespondovat s počátkem nebo vzestupnou stranou vlny P na EKG a druhý bod by měl přibližně korespondovat s dokončením depolarizace komorového septa, tedy s kmitem Q. Nástup depolarizační vlny v těchto dvou bodech by pak měl reprezentovat PQ interval na EKG. Jeho délka se pohybuje od 110 do 200 ms [25]. Jak je vidět na snímku 4.2, není prodleva mezi depolarizacemi ve *sledovaných bodech* dlouhá ani 100 ms (konkrétně trvá 60 ms). Aby se tato prodleva prodloužila alespoň na spodní hranici PQ intervalu, bylo by nutné snížit vodivost σ AV uzlu, nebo jej samotný prodloužit v podélné ose srdce. To bude prvním dílčím cílem v optimalizaci tohoto modelu.

Prvotní snižování vodivosti převodní tkáně se ukázalo jako neefektivní, protože i při velké změně jako bylo desetinásobné až stonásobné snížení se šíření depolarizace

prodloužilo pouze o jednotky milisekund. Nicméně v kombinaci se zvětšením AV uzlu již bylo dosaženo znatelného posunu.

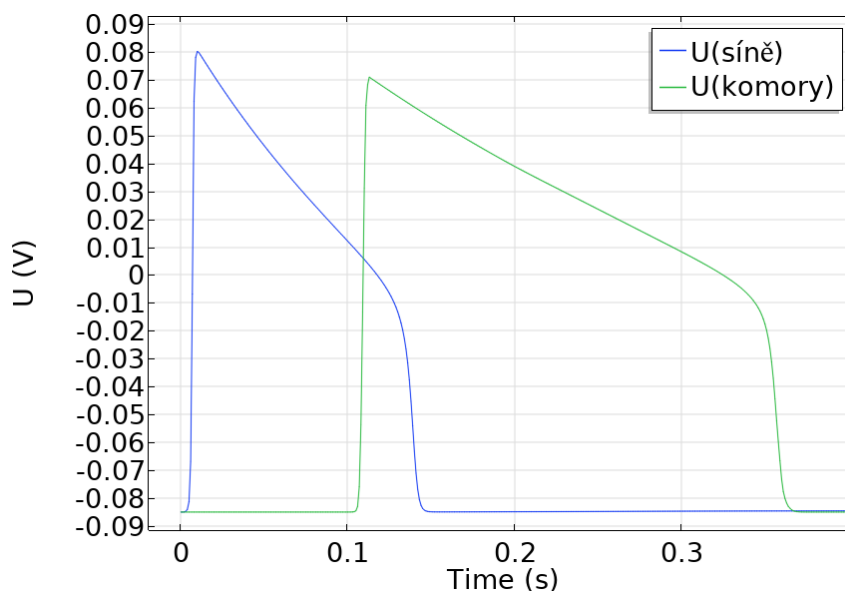


Obr. 4.1: Body, ve kterých byly sledovány průběhy membránového napětí (červeně)



Obr. 4.2: Průběh membránového napětí podle FHNM v síních a komorách. Obě křivky připomínají průběh depolarizace srdečních buněk, ale časové zpoždění mezi nimi není dostatečně odpovídající realitě

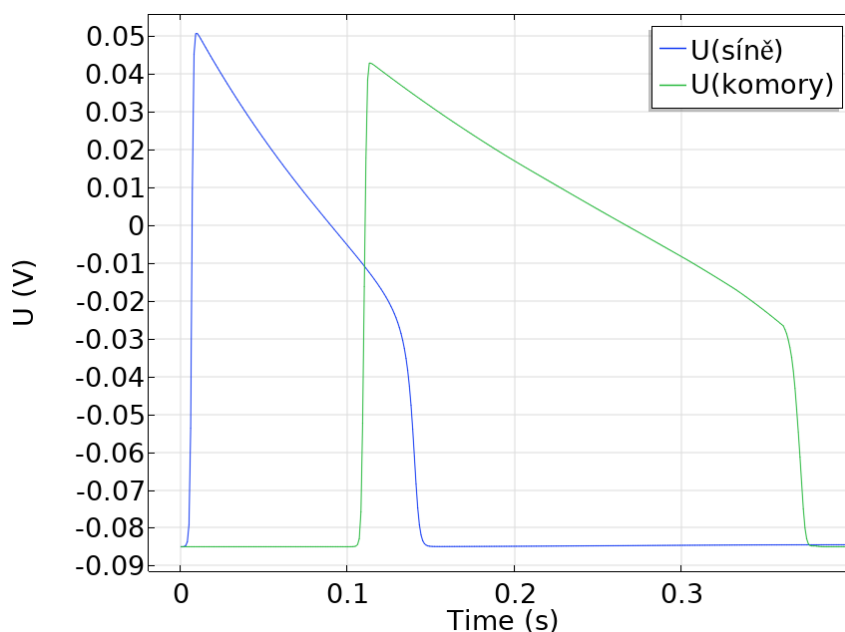
Snížením hodnoty σ pro oblast AV uzlu na hodnotu 0.01 mS/m (padesátkrát) a zvětšením celého oddílu na pětinasobek bylo dosaženo posunutí křivky $U(\text{komory})$ a depolarizace započala až po 100 ms. To sice stále není optimální stav, nicméně se blíží alespoň spodní hranici PQ intervalu.



Obr. 4.3: Průběh membránového napětí s upravenou hodnotou σ a zvětšným AV uzlem. Zpoždění mezi oběma křivkami se přiblížilo fyziologické hodnotě. Amplitudy depolarizace dosahují příliš vysokých kladných hodnot.

Jak je patrné ze snímků 4.2 a 4.3, tak amplitudy depolarizace dosahují vysokých pozitivních hodnot. Jak již bylo zmíněno výše, depolarizace je zapříčiněna vtokem sodných iontů do buňky. Ty tak činí díky vytvořenému koncentračnímu gradientu. Rovnovážné napětí pro tyto ionty činí 72 mV [6] a to je i hodnota, ke které by se mělo blížit napětí při depolarizaci. Nicméně sodné kanály jsou otevřené jen velmi krátce, tudíž bývá obvykle dosaženo maximálně hodnot kolem 50 mV [30].

Výšku amplitudy ovlivňují především parametry A a B . Jelikož druhý z nich nastavuje spodní hranici, která představuje rovnovážné napětí membrány a to je na správné hodnotě -85 mV, nebude tento parametr měněn. Oproti tomu snížení prvního z nich, parametru A , povede i k snížení amplitudy depolarizační vlny. Požadovaného výsledku bylo dosaženo dosazením hodnoty 115 mV. Výsledek je zachycen na snímku 4.4.



Obr. 4.4: Průběh membránového napětí po úpravě parametru A

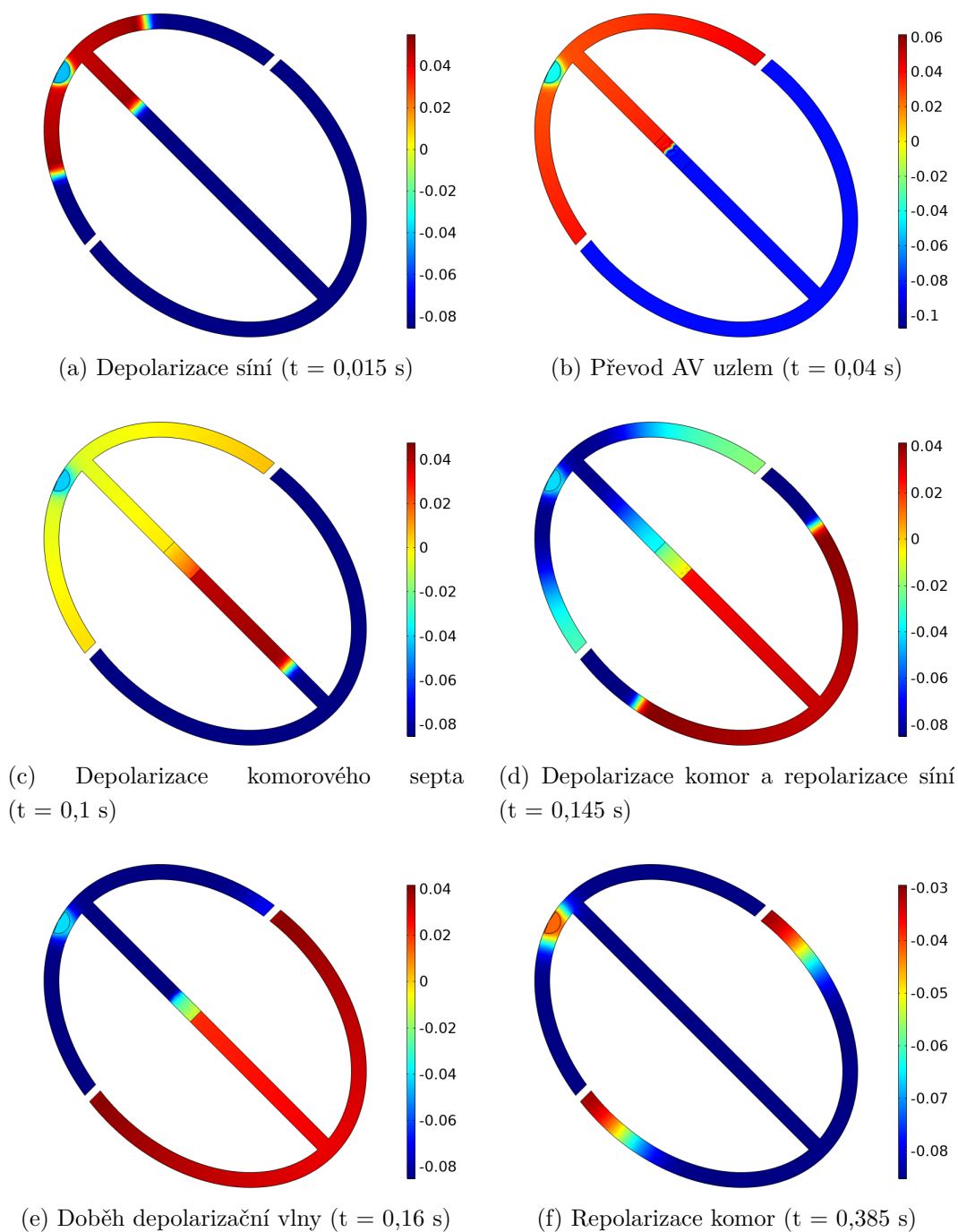
Šířka obou napěťových křivek je ovlivnitelná parametrem e . Jelikož však doba mezi depolarizací a repolarizací obou typů tkání odpovídá simulaci, není potřeba aby byl tento *parametr* dále upravován.

V závěru této kapitoly je na místě shrnout, že původní parametry byly úspěšně aplikovány na zde vytvořený model. Také se ukázalo, že kromě jednotlivých parametrů hrají roli i jednotlivé proporce modelu. Kapitola bude uzavřena snímkem (4.5) z animace šíření vruchu modelem v různých časových okamžicích.

4.2 Model srdce s atriální fibrilací

V následující kapitole budou využity poznatky z fyziologického modelu srdce nicméně hlavní zaměření se přesune již na samotné síně. Pro účely této podkapitoly bude použit 2D model síní vytvořený v podkapitole 3.2.2.

Pro části modelu, které reprezentují nijak nezměněnou tkáň budou použity právě ty parametry, ke kterým se dospělo v předchozí podkapitole. V následujících oddílech budou postupně rozebrány hlavní poruchy, které budou předmětem simulací.

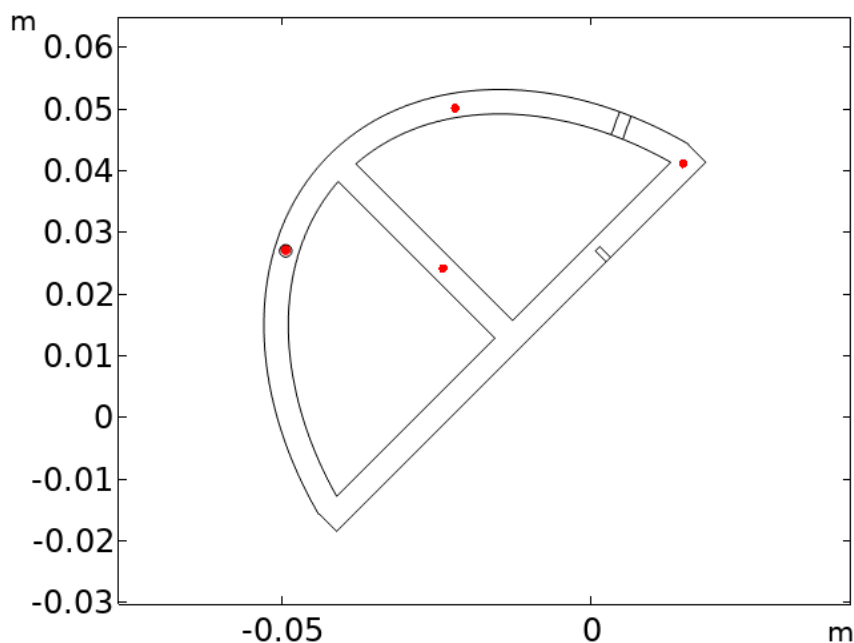


Obr. 4.5: Depolarizace LS (*levá síň*) a PS (*pravá síň*) (a); depolarizace AV uzlu (b); depolarizace komorového septa a komor (c,d); dokončení depolarizace a následná repolarizace (e,f) (barevná škála je udávána ve V)

4.2.1 Re-entry okruh

Jak bylo zmíněno v úvodní kapitole 1.4.1, tak fibrilace síní může vzniknout na podkladě síňového flutteru. Flutter může být stejně jako fibrilace zařazen mezi supraventrikulární tachykardie. Na rozdíl od fibrilace je flutter pomalejší a lépe organizovaný. Nejedná se o chaotické stahy, ale o depolarizační vlnu, která krouží ve svalovině síní. Vznik fibrilace na podkladě re-entry okruhu předpokládá dvě věci. První je přítomnost dráhy, kterou se vzruch šíří pomaleji a následně výskyt extrasystoly, která nepochází ze SA uzlu. V síní byla vytvořena zóna, která bude představovat oblast pomalejšího šíření. Rychlost depolarizační vlny postupující myokardem se dá měnit parametrem σ , jak vyplývá ze snímku 2.8. Následná extrasystola bude simulována napěťovým skokem lokalizovaným ve stěně síně.

Průběh membránových napětí bude sledován v několika bodech rozmístěných v modelu. První je umístěn v SA uzlu. Zbylé jsou rozmístěny kolem levé síně tak, aby bylo možné sledovat postup depolarizační vlny. Místo pomalého vedení představuje oblast pozměněnou například srdeční fibrózou. Ta může být klinicky němá, dává ale podklad pro vznik arytmií. V modelu se jedná o obdélník, který přetíná stěnu levé síně v celé šířce.

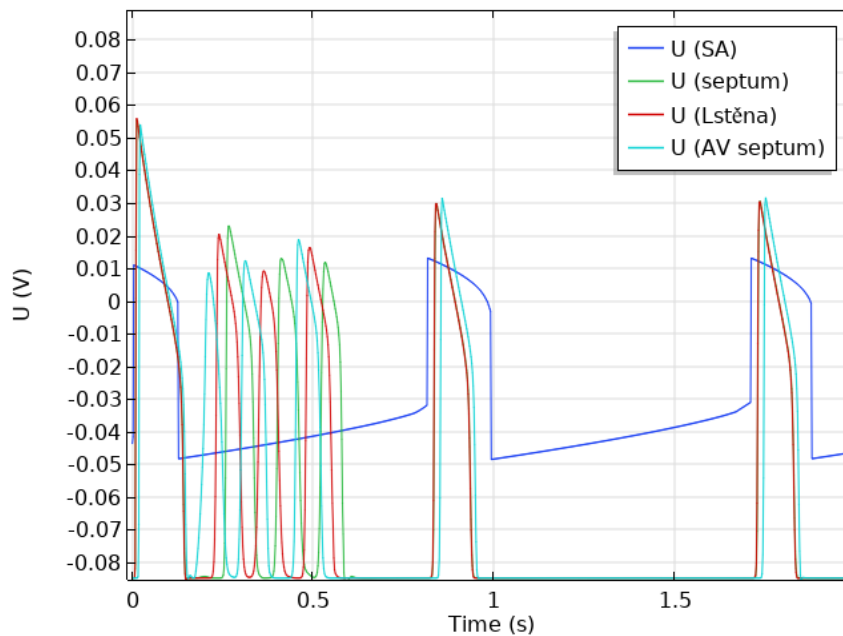


Obr. 4.6: Body pro sledování flutteru síní umístěné v SA uzlu, ve stěně LS, síňovém septu a AV septu (červeně). Zóna pomalého vedení ve stěně LS a ektopické ložisko v AV septu.

Jak bylo zmíněno výše, rychlost postupu čela depolarizační vlny je ovlivněna parametrem σ . Snížení hodnoty vede ke zpomalení vlny *et vice versa*. Důležitá je

však rovnováha mezi rychlostí šíření a délkou trvání fáze plateau. Pokud se vlna šíří příliš pomalu v postižené tkáni, tak zanikne, protože depolarizace nezvládne dostatečně rychle ovlivnit následující tkáň. Pokud vlna prošla zónou pomalého vedení příliš rychle dříve nebo později by natrefila na oblast, která je ještě stále depolarizovaná a tudíž by na ni nijak nereagovala. Nalezení této rovnováhy bylo klíčové. Výchozí parametry byly převzaty z modelu zdravého srdce.

Parametr σ byl snižován v geometrické řadě s koeficientem jedna polovina. První snížení na hodnotu 4 mS/m sice vyvolalo flutter, ale jen krátký. Jak je patrné ze snímku 4.7 vzruch oběhl levou síní celkem třikrát a kvůli nedostatečnému zpomalení narazil na ještě stále depolarizovanou oblast, která jej zastavila. Pak následovala pravidelná srdeční akce.

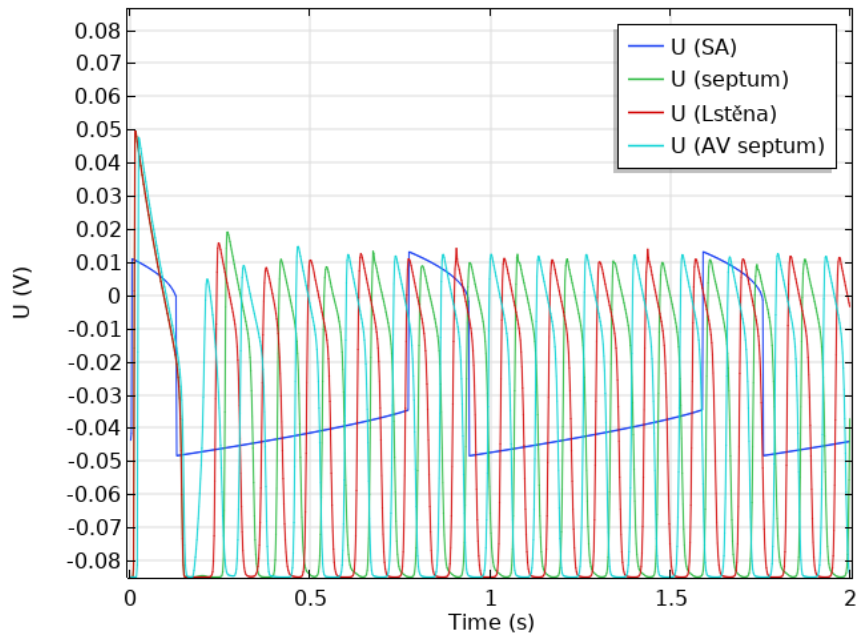


Obr. 4.7: Chvilkový flutter při $\sigma = 4$ mS/m. Vlna obešla síně celkem třikrát. Střídání depolarizací v jednotlivých bodech je znázorněno jednotlivými křivkami s různými barvami. Jejich opakující se sekvence ukazuje na kroužení vzruchu kolem síní. Po vymizení flutteru následují fyziologické stahy

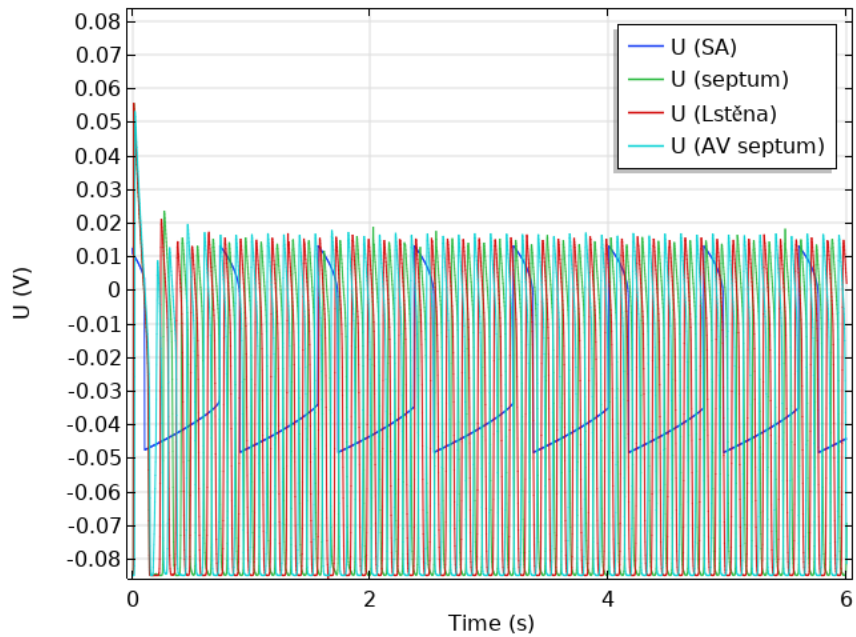
Druhé snížení na hodnotu 2 mS/m přinesla kýžený výsledek. Flutter byl vyvolán po extrasystole z ektopického ložiska a udržel se po celou dobu simulace. Výsledek je opět zaznamenán na přiloženém snímku 4.8. Z grafu průběhu napětí nic nenasvědčuje tomu, že by se měl krouživý vzruch kolem síní zastavit. Dá se tedy předpokládat, že hodnota 2 mS/m parametru σ je vhodná pro tento modelový příklad. Výsledek byl zreplicován i pro delší čas simulace, a to šest sekund viz 4.9.

Následné snížení na hodnotu 1 mS/m opět přineslo pouze chvilkový flutter, který se dokonce již po prvním oběhu ztratil (depolarizace se nestačila rozšířit na rela-

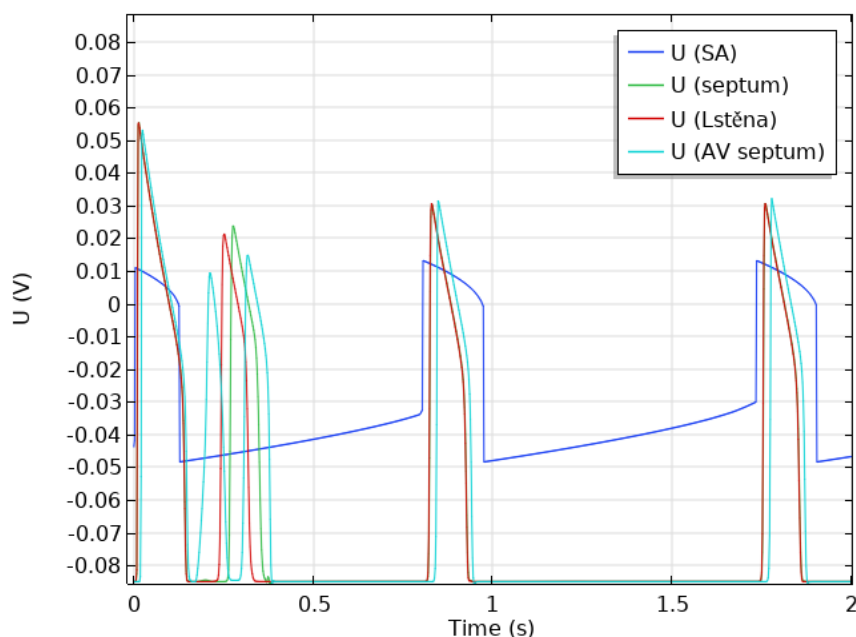
xované tkáně). Výsledek této simulace je vidět na snímku 4.10. Dále parametr σ snižován nebyl, protože by to bylo z logiky věci bezpředmětné.



Obr. 4.8: Udržený flutter při $\sigma = 2$ mS/m. Stejně jako na předchozím snímku 4.7 je vidět opakující se sekvence depolarizací v jednotlivých bodech, která ukazuje na kroužení vruchu kolem síní. SA uzel je reprezentován buňkami v jeho středu, které si i během arytmie zachovávají svůj rytmus. [31]



Obr. 4.9: Udržený flutter při $\sigma = 2$ mS/m, (šestisekundová simulace)



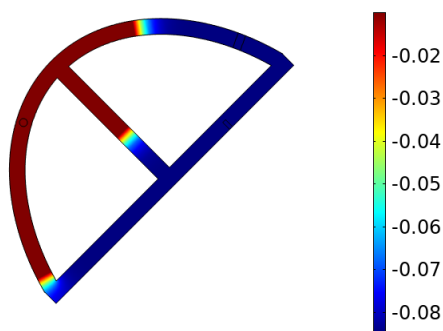
Obr. 4.10: Chvilkový flutter při $\sigma = 1$ mS/m. Depolarizační vlna oběhla LS jednou a následně vymizela

Stejně jako u simulace zdravého srdce i sem bylo vloženo několik snímků pořizovaných během simulace flutteru (viz 4.11).

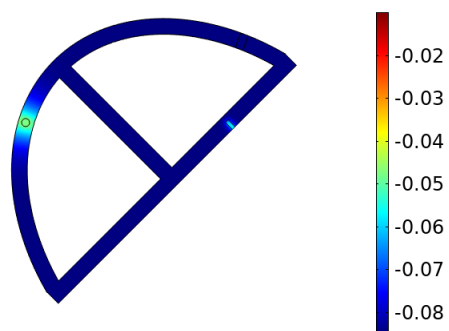
4.2.2 Ektopické ložisko

Přesouváme se k vytvoření ektopického ložiska. Jak již bylo vysvětleno v teoretickém úvodu, nejčastějším spouštěčem ektopické aktivity jsou kardiomyocyty, které jsou při ústí plicních žil. Zatímco svalové buňky ve stěně žíly běží vůči sobě paralelně, tak v ústí do síně je toto uspořádání poněkud chaotičtější [32]. Buňky mají také zkrácenou refrakterní periodu, tedy dobu, kdy nejsou citlivé k nově přichozím vzruchům. Tato kombinace dává snazší podklad ke vzniku nepravidelností a může vést k fibrilaci síní.

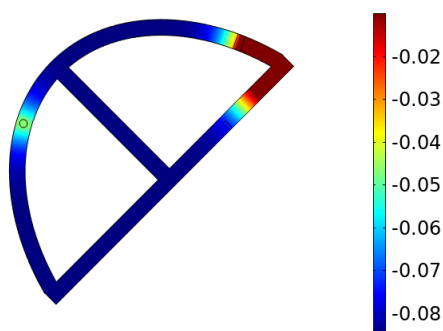
V modelu byly opět umístěny body, tentokrát tři, ve kterých bude sledován průběh membránového napětí (viz snímek 4.12). První byl umístěn přímo do ektopického ložiska, které má reprezentovat ústí plicní žíly. Druhý a třetí do oblasti síňového septa tak, aby na ně mohly případně působit vlivy jak SA uzlu, tak ektopického ložiska. Zároveň by mělo být díky jejich vzájemné poloze jasné, odkud přišla depolarizační vlna, jestli od srdeční báze nebo od apexu.



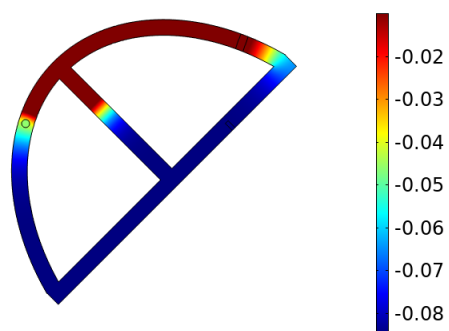
(a) Fyziologická depolarizace ze sinoatriálního uzlu ($t = 0,01$ s)



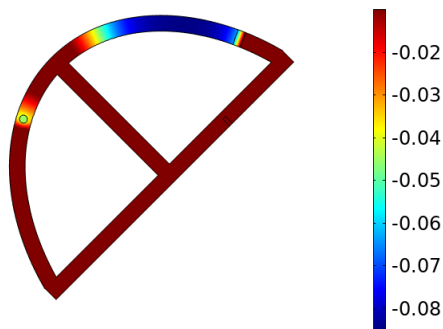
(b) Extrasystola v ektopickém ložisku ($t = 0,17$ s)



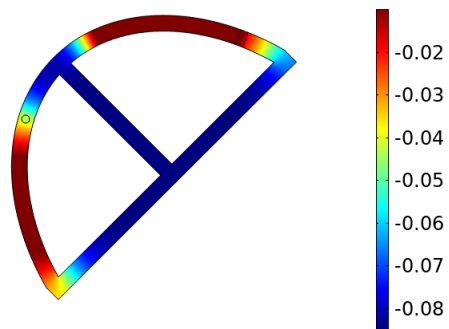
(c) Vzruch procházející místem pomalého vedení ($t = 0,218$ s)



(d) Retrográdní šíření vzruchu stěnou levé síně ($t = 0,26$ s)



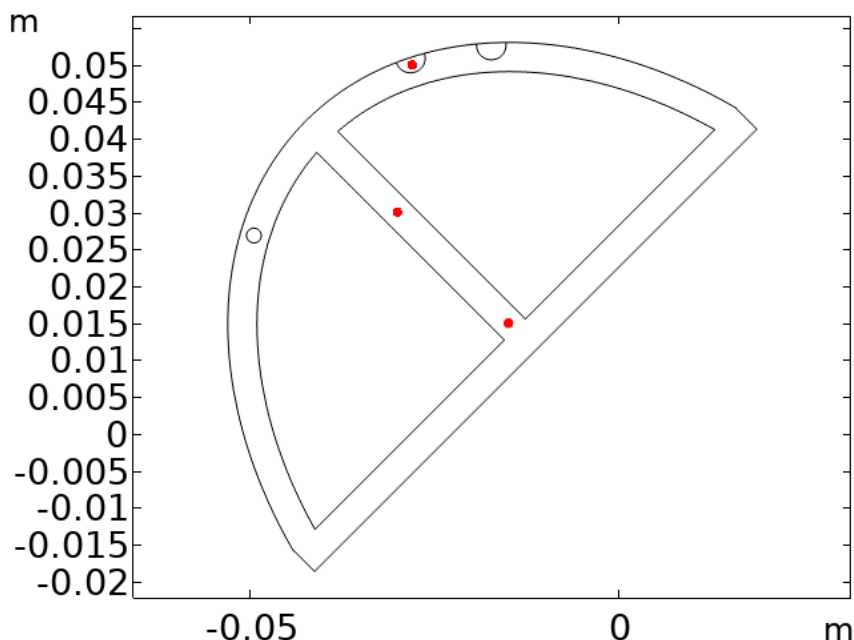
(e) Druhý průchod místem pomalého vedení ($t = 0,316$ s)



(f) Pokračování oběhu kolem levé síně ($t = 0,38$ s)

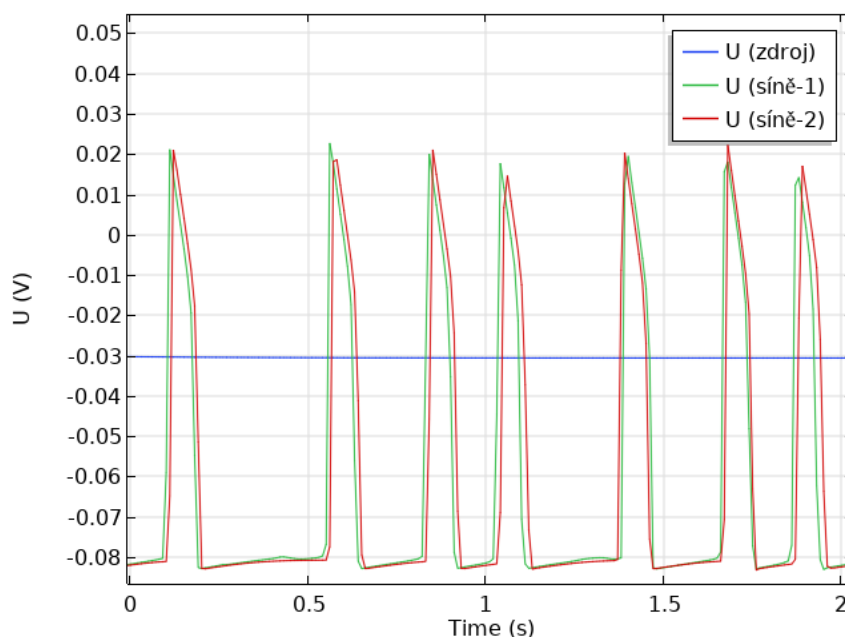
Obr. 4.11: Fyziologický stah následovaný extrasystolou, která umožní vznik flutteru (barevná škála je udávána ve V)

Ze snímků 2.4, 2.7, 2.9 a 2.10 je patrné, že refrakterní periodu lze ovlivnit hned čtyřmi parametry (a , e , c_1 a c_2). Postupně budou hodnoty jednotlivých parametrů změněny, tak, aby došlo ke zkrácení refrakterní periody a následně bude zhodnocen jejich vliv na dynamiku šíření vzruchu.



Obr. 4.12: Body, ve kterých byly sledovány průběhy membránového napětí umístěné v ektopickém ložisku v ústí plicní žíly a v síňovém septu (červeně)

Prvním krokem bylo zvýšení hodnoty parametru a z původních -0,6. Navýšení o dvě desetiny vedlo k vymizení cyklické aktivity ektopického ložiska a ustálení jeho napětí na hodnotě -30 mV. I přes to, že ložisko přestalo generovat vzruchy v pravém slova smyslu, stále ovlivňovalo své okolí. Zvýšenou hodnotou klidového napětí bylo schopné vyvolávat depolarizaci v přilehlém myokardu. Většina vzruchů prošla septem směrem od apexu k bázi. Jeden prošel v obráceném směru. Vedlejším efektem konstantní hodnoty membránového napětí pravděpodobně bylo zvýšení frekvence depolarizace na přibližně 210 stahů za minutu. Druhým efektem bylo narušení pravidelnosti stahů. Oba tyto jevy – zvýšená frekvence a nepravidelnost – jsou pro fibrilaci síní charakteristické. Výše uvedené je zachyceno na snímku 4.13, kde U (zdroj) označuje napětí v ektopickém ložisku, U (síně-1) v bodu blíže bázi a U (síně-2) v bodě blíže apexu. Další navyšování hodnoty parametru a ($a = [-0,3; -0,2]$) nevedlo ke změně výsledku.

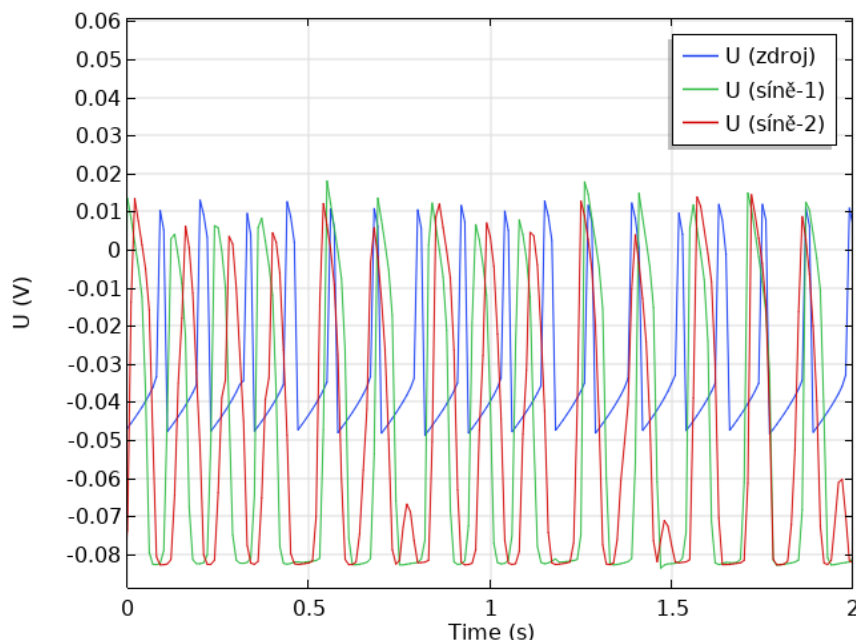


Obr. 4.13: Průběh membránového napětí v síních po zvýšení hodnoty parametru a . Změna vedla k vymizení samovolné depolarizace ložiska a nevedla ke zvýšení frekvence stahů

Nyní pokročíme k dalšímu z parametrů a tím je parametr e . Změnou jeho původní hodnoty (0,06) a to konkrétně jejím zvýšením na hodnotu 0,2 dosáhneme jednak zkrácení refrakterní periody, ale zároveň i zkrácení pomalé depolarizace. Celý výsledek tak spíše připomíná síniovou tachykardii, která je sice řízená z ektopického ložiska, ale je pravidelná. Zde se nabízí místo k podotknutí, že i toto navýšení je poměrně razantní, zvláště když porovnáme jaké hodnoty parametru e má fyziologicky fungující svalovina a SA uzel (viz tabulka 2.1). Další zvýšení hodnoty parametru, a to až na hodnotu 0,5, už podává výsledky, které jsou poměrně přesvědčivé. Zvýšení frekvence vzruchů pocházejících z ektopického ložiska způsobí chaotické šíření depolarizační vlny myokardem. Výsledek zachycený na smítku 4.14 ukazuje, že depolarizace svaloviny není místy závislá na depolarizaci ložiska. Vlny prochází jak od apexu k bázi tak opačně a vše se děje s vysokou frekvencí. Následné navyšování vedlo k tomu, že myokard se nestačil repolarizovat a proto reagoval vždy s nižší frekvencí než jakou mělo ektopické ložisko.

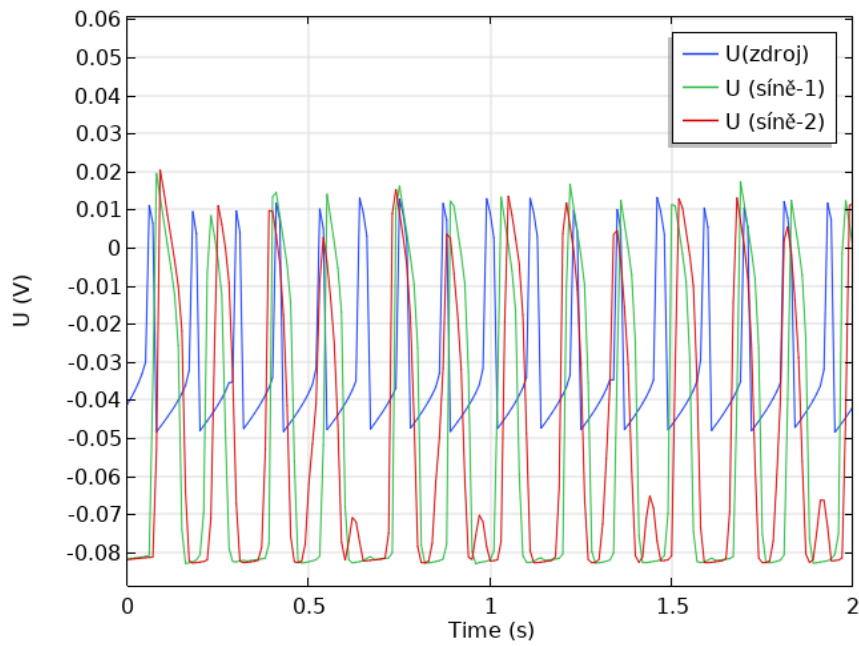
Další blíže zkoumaný parametr bude c_1 . Opět s odkazem na snímek 2.9 je jasné, že pro zkrácení refrakterní periody bude nutné hodnotu z původní hodnoty 1000 snížit. I zde je potřeba zdůraznit velký rozdíl mezi hodnotami parametru c_1 u sínové svaloviny a SA uzlu. Snížování hodnoty parametru v intervalu 150 - 1000 sice vedlo ke zvýšení frekvence vzniku vzruchů, bylo však vidět, že všechny zaznamenané jsou přímo navázány buď na SA uzel, nebo na ektopické ložisko. Chyběla tudíž nepra-

videlnost a různé směry šíření svalovinou. Následné snížení k hodnotě 130 již vedlo k nepravidelnostem a různým směrům šíření. Další snížení opět vedlo k jevu, kdy bylo ektopické ložisko aktivní, ale myokard na jeho aktivitu nezvládal odpovídat. Frekvence vzruchů byla oproti výsledku po změně parametru e nižší.

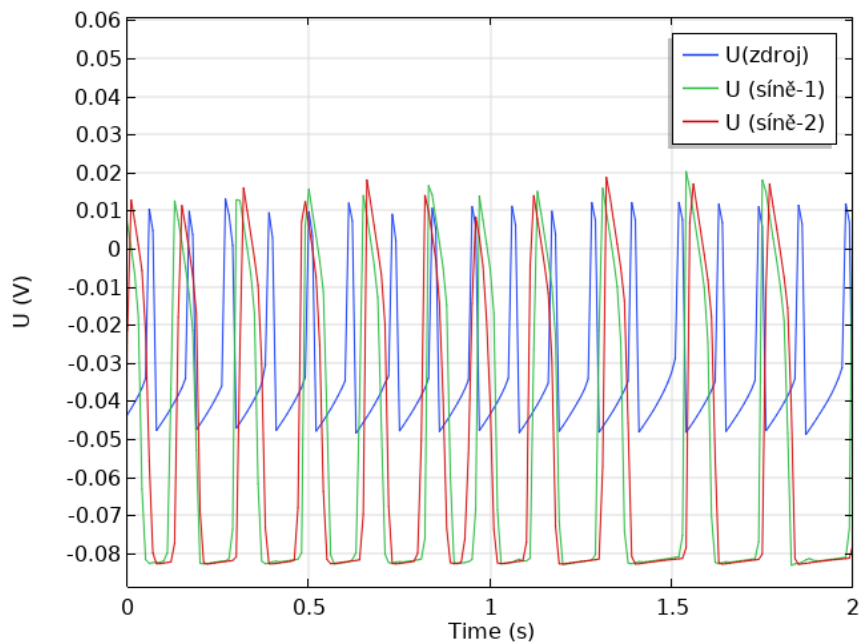


Obr. 4.14: Průběh membránového napětí v síních po zvýšení hodnoty parametru e , která vedla k nepravidelnostem rytmu a šíření depolarizační vlny svalovinou síní

Posledním v této podkapitole podrobněji prozkoumaným parametrem je parametr c_2 . Oproti ostatním výše rozebraným parametrům jsou hodnoty c_2 stejné jak pro svalovinu síní, tak pro SA uzel. Parametr c_2 v podstatě určuje vliv pomocné veličiny ν na sledovanou veličinu U . Zvýšením jeho hodnoty dojde ke zkrácení refrakterní periody (viz snímek 2.10). Prvotní zvyšování hodnoty c_2 se projevilo podobně jako snižování c_1 – frekvence vzruchů se sice zvýšila, ale nedošlo k žádné dezorganizaci šíření. Depolarizační vlna vždy odpovídala na podnět z ektopického ložiska a šířila se stále stejně. Teprve u hodnot kolem 8.5 bylo dosaženo podobného efektu jako jsme viděli na snímku 4.15 (viz snímek 4.16). Depolarizační vlny se šířily různými směry a jejich frekvence dosahovala až 330 min^{-1} . Stejně tak platilo, že místy již nebyly navázané na příchozí vzruch z ektopického ložiska. Další navýšení hodnoty parametru ($>8,8$) vedla opět k vysycení kapacity myokardu reagovat na vzniknutý vzruch.



Obr. 4.15: Průběh membránového napětí v síních po snížení hodnoty parametru c_1 , kde je patrná nepravidelnost v rytmu, ale s nižší frekvencí než po změně parametru e

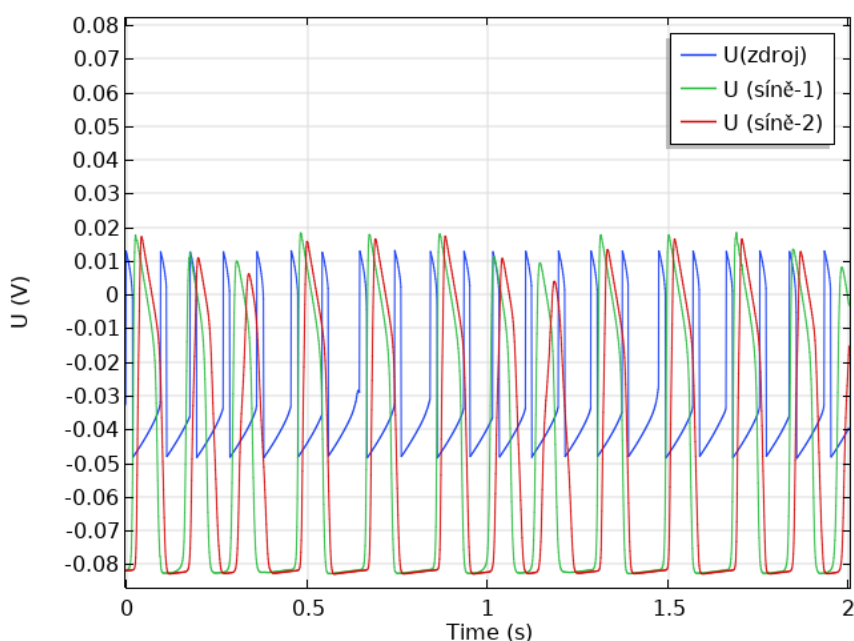


Obr. 4.16: Průběh membránového napětí v síních po zvýšení hodnoty parametru c_2 s podobným výsledkem (nepravidelnost ale ne tak vysoká frekvence) jako byl po úpravě parametru c_1

Před závěrem kapitoly se nabízí podrobit zkoumání i kombinace parametrů. Jak již vyplynulo z analýzy výše, tak parametr a se ukázal jako neefektivní. Z kombinací

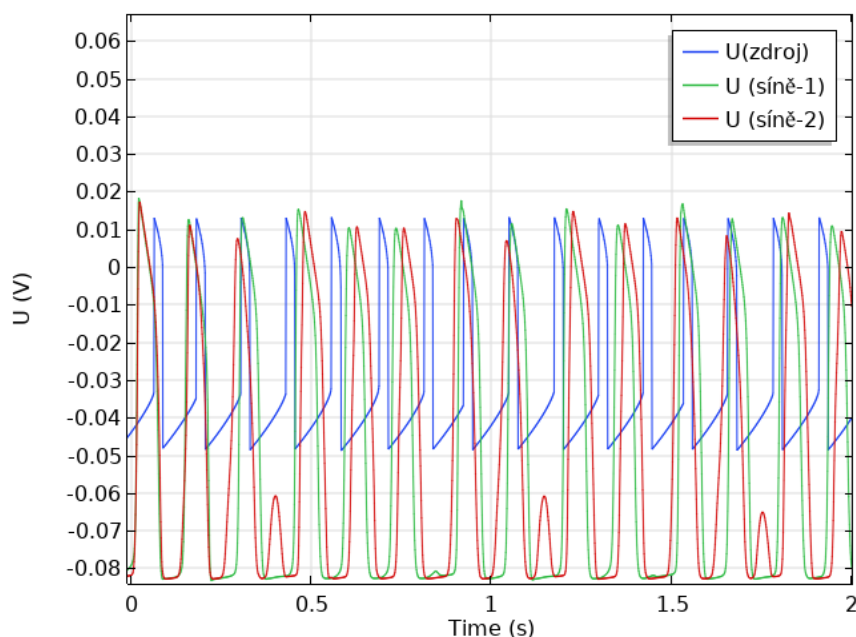
bude proto vynechán. Při bližším zkoumání rovnice (2.15) je vidět, že parametry c_1 a c_2 jsou v poměru a tedy jejich změny ve smyslu zkrácení refrakterních period by se měly potencovat. To by mohlo vést k vyšší frekvenci než jaká byla pozorována u každého samostatně. Změna hodnoty parametru e bude následně zkoumána v kombinaci se změnou c_1 . Změny e zároveň s c_2 nebudou předmětem zkoumání, protože by měly být ekvivalentní předchozímu případu.

Nyní tedy již k první kombinaci parametrů. Samotné dosazení obou upravených hodnot e a c_1 získaných výše vedlo k vymizení cyklické aktivity modelu. Byl tedy zvolen postup, kdy byl jeden parametr vychýlen a dále byl zkoumán vliv změny druhého. Konkrétně byl parametr c_1 nastaven na hodnotu 800 a parametr e se měnil v rozmezí 0,066-0,5. Ukázalo se, že až zvýšením hodnoty druhého parametru na 0,5, což byla i hodnota získaná při samostatném zkoumání, se dosáhne požadovaného efektu. Výsledek je zachycen na snímku 4.17.



Obr. 4.17: Průběh membránového napětí po lehkém snížení hodnoty parametru c_1 a zvýšením hodnoty e . Akce síní je nepravidelná, vzruch se podle křivek šíří i různými směry, frekvence ale nedosahuje vyšších hodnot než při samostatné změně parametru e

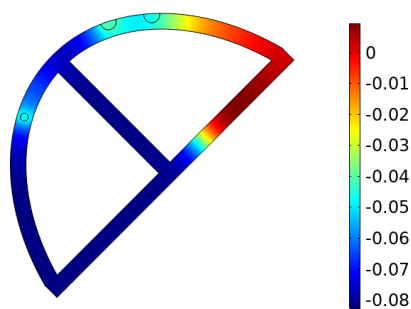
Druhou kombinací byla současná změna parametrů c_1 a c_2 . Podobně jako v předchozím případě byl první z parametrů nastaven pevně na hodnotu 700 a následně byl měněn již jen druhý parametr. Mírná změna c_2 vedla opět jen k vyšší frekvenci a pravidelné akci. Po zvýšení na hodnotu 5 již docházelo k nepravidelnostem v šíření depolarizace po síních jak je zachyceno na snímku 4.18.



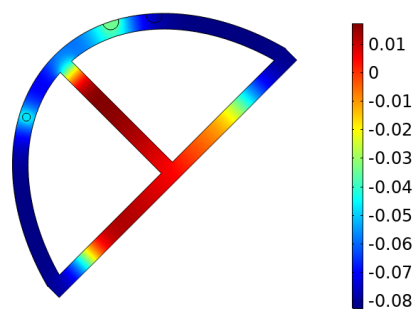
Obr. 4.18: Průběh membránového napětí po lehkém snížení hodnoty parametru c_1 a zvýšením hodnoty c_2 . Akce síní je nepravidelná, vzruch se podle křivek šíří různými směry, akce síní má frekvenci přibližně 420 min^{-1}

Závěrem by bylo vhodné krátké shrnutí této podkapitoly. V podkapitole byly propojeny teoretické znalosti fungování modelu z kapitoly 2.3 spolu s poznatkami o chování buněk nacházejících se v ektopických ložiscích při ústí plicních žil do síní. Byly vybrány čtyři parametry modelu, jejichž hodnoty byly měněny a výsledky simulací posouzeny. Nejpřesvědčivějších výsledků bylo dosaženo změnou parametru e (viz snímek 4.14). Vzniklé vzruchy se šířily myokardem různými cestami a měli v porovnání s ostatními výsledky nejvyšší frekvenci (cca 410 min^{-1}). Výstupy byly hodnoceny vizuálně. Výhodou pro další použití by mohlo být i to, že stačí změna pouze jednoho parametru pro dosažení výsledku a není potřeba jich kombinovat vícero.

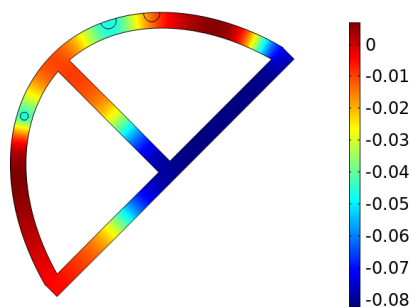
Podobně jako v předchozích podkapitolách následují snímky ze simulace šíření vzruchu právě po upravení hodnoty parametru e .



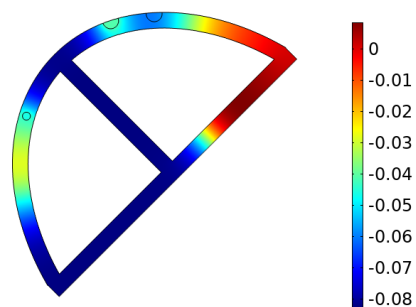
(a) Šíření vzruchu z ektopického ložiska
($t = 0,261$ s)



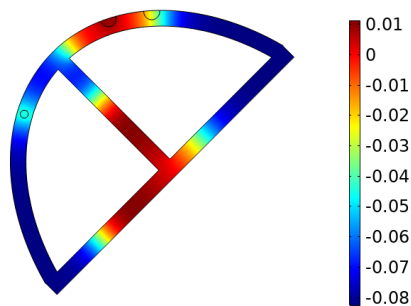
(b) Vzruch šířící se retrográdně myokardem ($t = 0,3$ s)



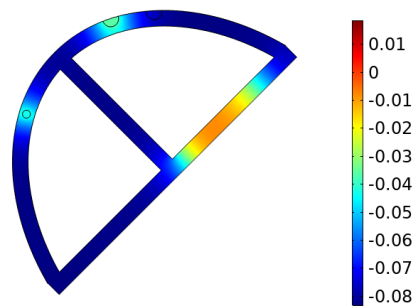
(c) Vznik nového vzruchu v ektopickém ložisku ($t = 0,347$ s)



(d) Vymizení původního vzruchu
($t = 0,381$ s)



(e) Nová depolarizace ektopie
($t = 0,433$ s)



(f) Vymizení dvou vrchů, které se setkaly ($t = 0,53$ s)

Obr. 4.19: Simulace fibrilace. Vzruch se šíří z ektopického ložiska a prochází retrográdně síněmi. Ložisko se depolarizuje dříve než je tkáň zcela repolarizována. (barevná škála je udávána ve V)

V pozadí této kapitoly bylo provedeno mnoho simulací jejichž výsledky byly shrnuty pouze v textu. Výběr některých výsledků je k dispozici v příloze A.

5 Výsledky 3D modelování

Dvourozměrné modely, které byly probrány v předcházející kapitole byly dobré pro získání základního přehledu o problematice. Je však jasné, že míra zjednodušení reality je značná. Přidáním třetího rozměru se věrohodnost modelu zvýší, spolu s tím vzroste i výpočetní náročnost.

V této kapitole budou simulace prováděny na modelu vytvořeném v podkapitole 3.2.3. Podobně jako u 2D modelů budou podrobně probrány simulované situace a výsledky simulací. Rozdílem oproti předchozí kapitole je, že zde nebude probrán 3D model zdravého srdce, který nebyl předmětem zkoumání. Zároveň se bude v simulacích vycházet z již nabytých vědomostí z předchozí kapitoly.

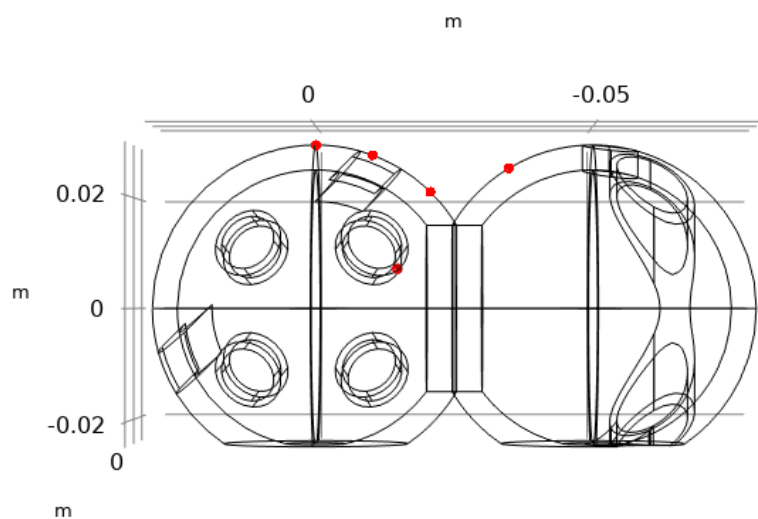
5.1 Re-entry okruh

Podkapitola bezprostředně navazuje na předcházející oddíl 4.2.1, kde se podařilo vytvořit depolarizační vlnu kroužící kolem LS a jejíž postup ovlivňoval při každém průchodu PS. Za účelem vytvoření re-entry okruhu byly do 3D modelu vloženy dvě zóny, kterým byl změněn parametr σ tak, aby vedly vzruch pomaleji než okolí. Hodnota parametru byla převzata z již výše zmíněné kapitoly – $\sigma = 2$ mS/m. Ektopické ložisko bylo umístěno do ústí pravé horní plicní žíly, tedy bezprostředně vedle jedné z oblastí pomalého vedení.

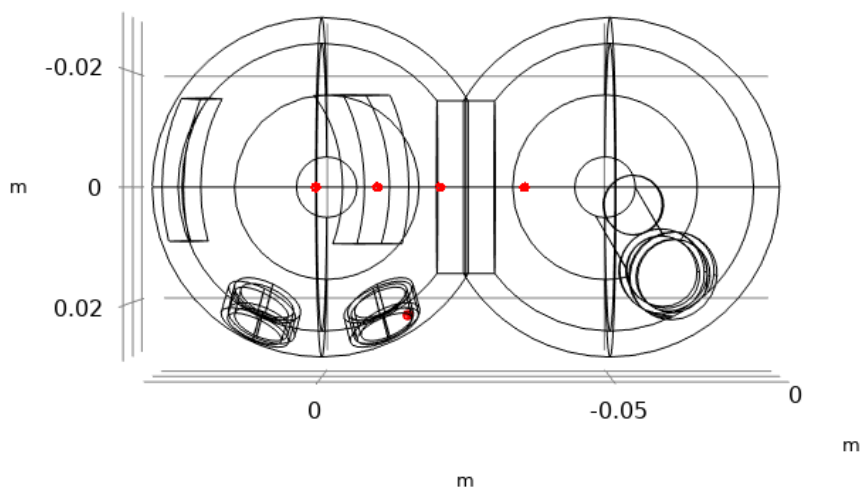
Do modelu bylo umístěno několik bodů pro sledování napětí. První byl umístěn do zdroje ektopie, druhý do zóny pomalého vedení. Další dva body byly umístěny před a za tuto oblast ve smyslu fyziologického šíření vzruchu z SA uzlu. Poslední bod je umístěn v oblasti PS a měl by být zasažen depolarizací z SA uzlu jako první. Zmíněné je zachyceno na snímcích 5.1 a 5.2.

Po provedení simulace s nastavením převzatým z 2D modelu nebylo dosaženo požadovaného výsledku. Extrasystola sice proběhla po prvním stahu, tak jak se předpokládalo, nicméně vedla pouze k rozšíření depolarizační vlny po svalovině, ale už ne k aktivaci re-entry mechanismu kolem místa pomalého vedení. Proběhnuvší stah by se dal charakterizovat jako osamocená síňová extrasystola. Výsledek simulace je zachycen ve formě grafu na snímku 5.3.

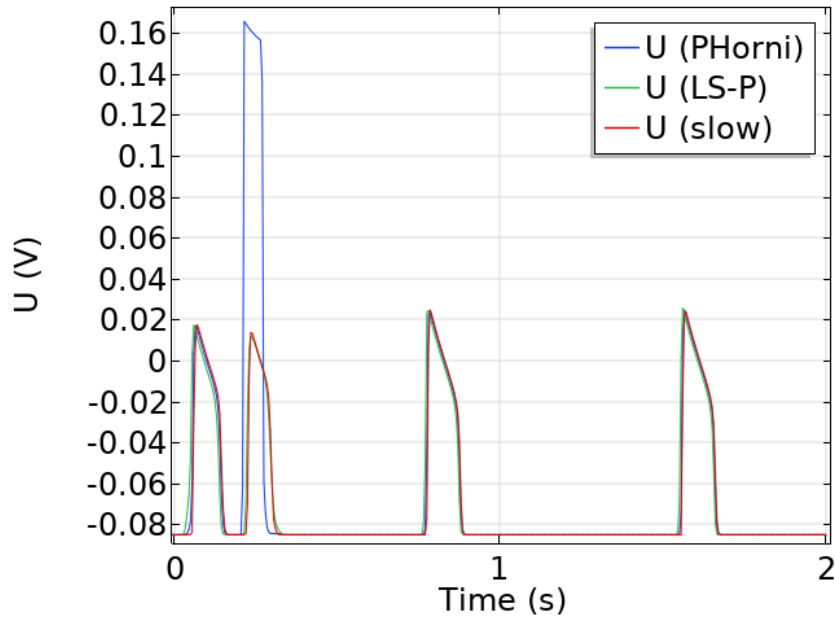
Podobně jako u 2D případu byla následně hodnota σ snižována, ale ani to nevedlo k rozdílným výsledkům. Bylo sice patrné, že rychlost šíření vlny zkrz ložisko zpomalilo, ale nikdy nebyl vyvolán flutter. Zmíněné je vidět na přiloženém snímku 5.4, kde byla hodnota parametru snížena celkem desetkrát oproti výchozí hodnotě.



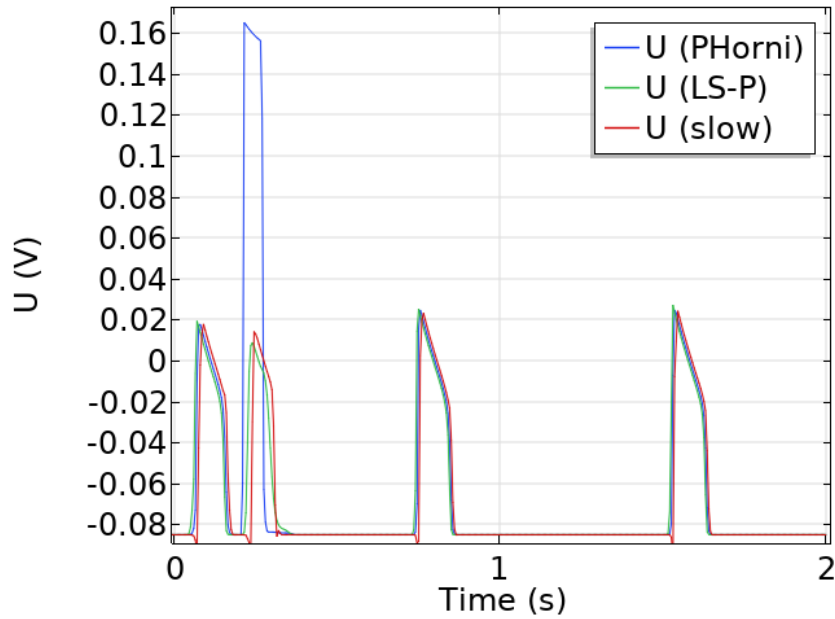
Obr. 5.1: Pohled na sledované body v rovině xz . První je umístěn v ektopickém ložisku, ze kterého se bude šířit extrasystola. Zbylé čtyři jsou rozmístěny tak, aby zaznamenaly šíření depolarizace v prostoru



Obr. 5.2: Pohled na sledované body v rovině xy . Je patrné, že čtyři body rozmístěné mimo ektopické ložisko leží v jedné rovině



Obr. 5.3: Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $\sigma = 2 \text{ mS/m}$; toto nastavení nevedlo k vyvolání požadované reentry arytmie. Na snímku je vysoký peak uměle vytvořenou extrasystolou. $U (\text{slow})$ je napětí v zóně pomalého vedení, $U (\text{LS-P})$ pak napětí v bodě umístěném v LS blíže SA uzlu



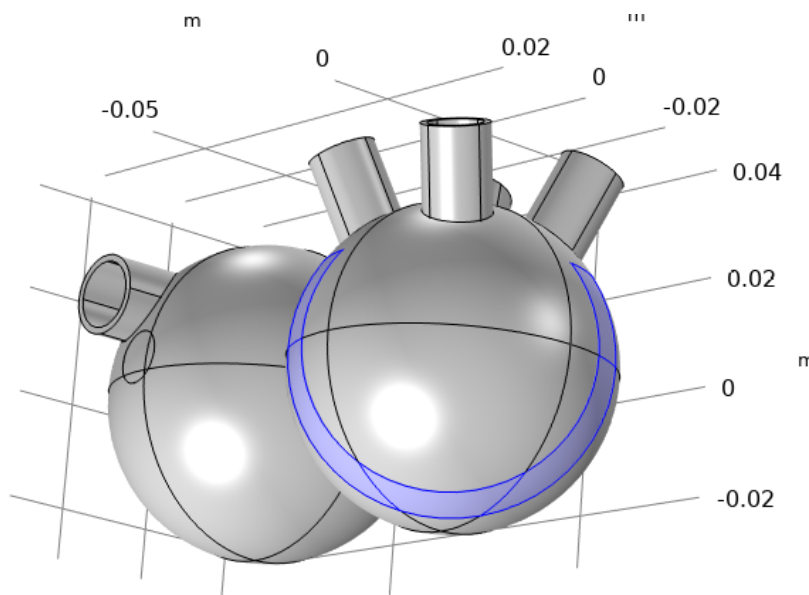
Obr. 5.4: Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $\sigma = 0,2 \text{ mS/m}$; ani desetinásobné snížení hodnoty parametru σ nevedlo k vytvoření reentry arytmie. Zpomalení šíření je ale patrné na křivce $U (\text{slow})$, která je v momentě extrasystoly posunutá více doprava (zbylé křivky jsou ze stejných bodů jako na snímku 5.3)

Lze se domnívat, že ani další snižování by nevedlo k lepším výsledkům, ba naopak by mohlo být dosaženo stavu, kdy se vlna nezvládne šířit dostatečně rychle a vymizí. Je tedy potřeba zvolit jiný postup. Nabízí se zvětšení zóny pomalého vedení. Zvětšením by mohlo být docíleno většího ovlivnění myokardu. Plocha byla dotvořena tak, aby obepínala dokola téměř celou LS. Výsledek je na snímku 5.5.

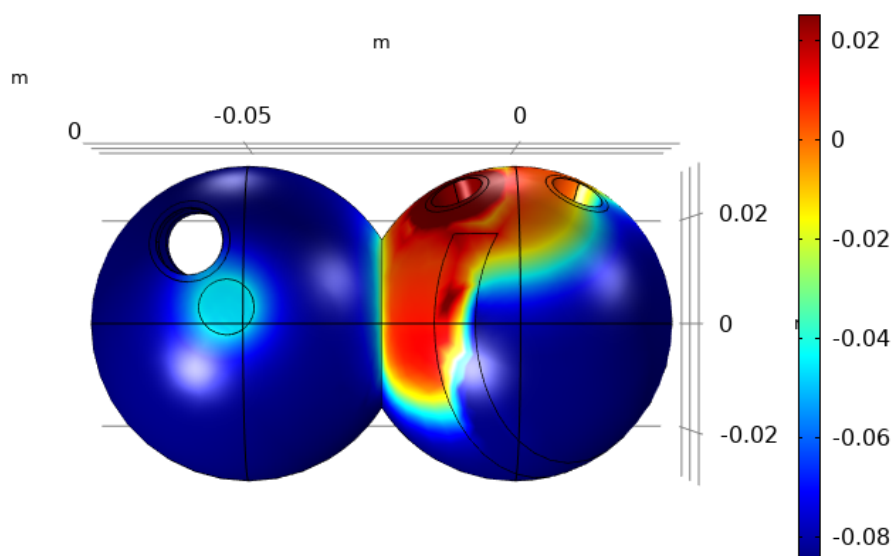
Bohužel pouhé zvětšení oblasti se také ukázalo jako nedostatečné a podávalo v podstatě stejné výsledky, jako když byla zóna menší. Hodnota parametru σ byla zachována. Na snímku 5.6 je vidět, jak probíhalo šíření z ektopického ložiska skrz LS. Depolarizační vlna obešla celou levou i pravou síní a tkáň se následně repolarizovala. Následovaly fyziologické akce vedené z SA uzlu.

Další úprava, která lze provést je upravení zdroje extrasystoly, a to ne přímo je vlastností, ale jeho umístění. Je možné umístit zdroj přímo do oblasti pomalého vedení. Ta by pak plnila v podstatě dvě funkce zároveň. Vzhledem k tomu, že předpokladem celého problému je, že buňky v této oblasti mají pozměněnou elektrofyzilogii, může být přijata i myšlenka, že extrasystola pochází právě z těchto malfunkčních buněk.

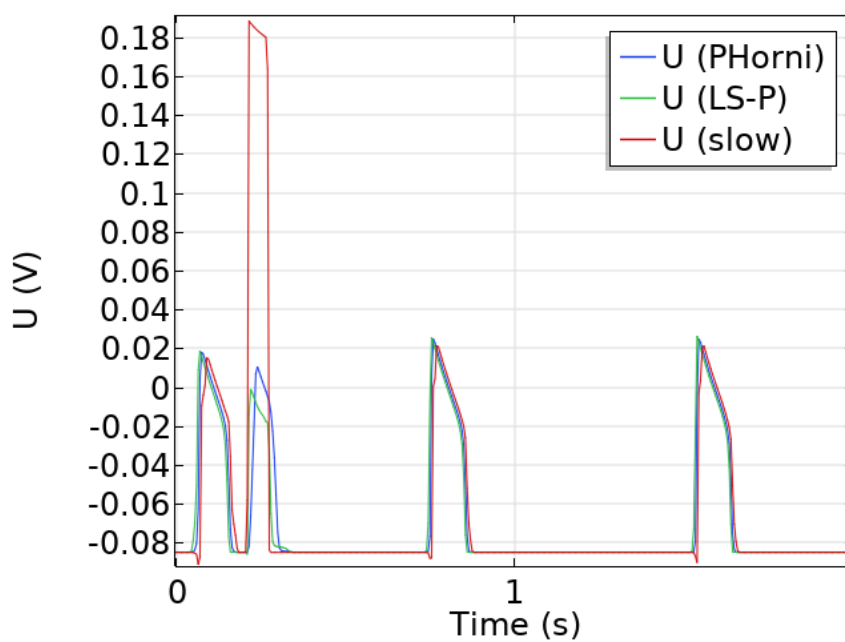
Nicméně ani depolarizace, která se po této úpravě rozšířila po síních nezpůsobila rozběhnutí reentry okruhu. Depolarizační vlna obešla síně, které se následně repolarizovala a dál byla akce opět řízena SA uzlem. Tento pokus je zachycen na snímku 5.7.



Obr. 5.5: Pohled na dotvořenou větší oblast pomalého vedení v LS



Obr. 5.6: Šíření zónou pomalého vedení. Lze předpokládat, že bez umístění oblasti s pomalým vedením by se vlna šířila po síních rovnoměrně.

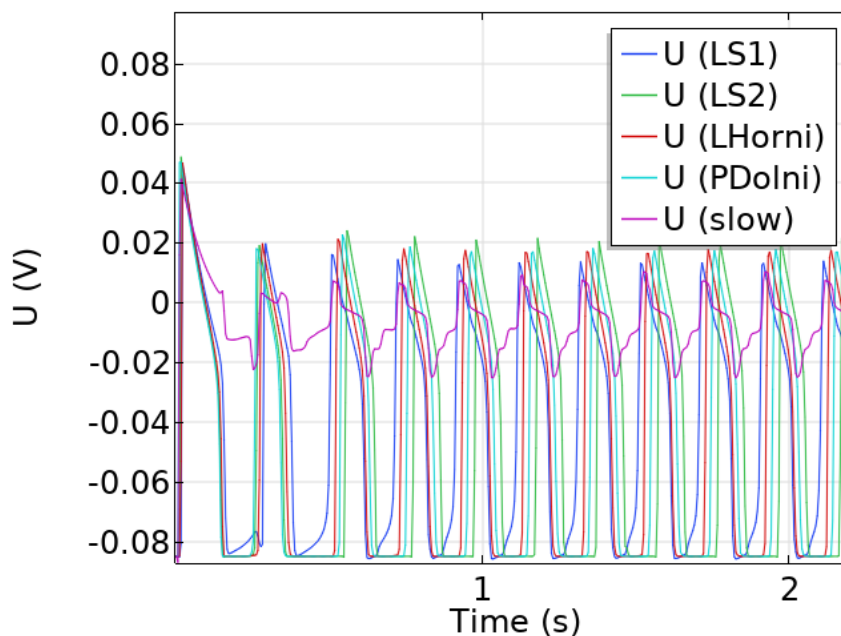


Obr. 5.7: Šířední depolarizace po extrasystole vytvořené v oblasti pomalého vedení, která nevedla ke vzniku flutteru

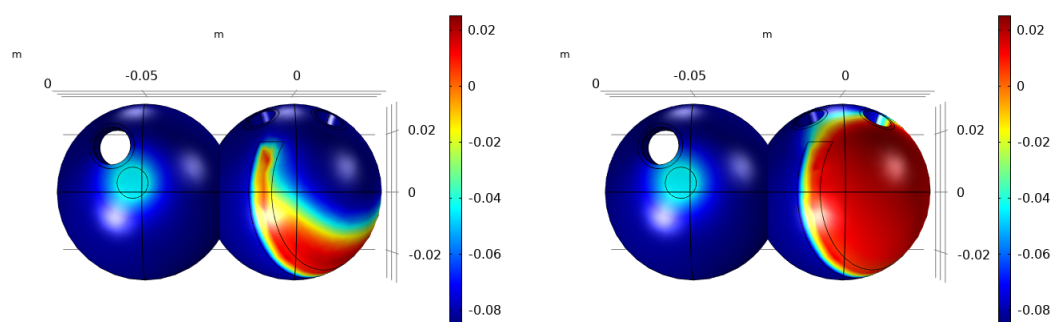
Extrasystoly nemusí být realizované pouze napětovými impulzy přivedenými uměle zvenčí. Oblasti pomalého vedení může být zvýšena hodnota parametru c_1 ,

tím se prodlouží refrakterní perioda a v extrémním případě nemusí dojít k repolarizaci. Podobné výsledky by měly dávat i další parametry ovlivňující délku refrakterní periody. Výsledkem by tedy mělo být nabití ložiska, ze kterého by se následně šířily do okolí depolarizační vlny.

Interpretace výsledků tohoto pokusu může být sporná. Hodnota parametru c_1 byla násobena hodnotou 1,7, což samo o sobě nenanplnilo hypotézu, že se membránové napětí ustálí na jedné hodnotě. Naopak byla vyvolána vnitřní aktivita ložiska, které se začalo chovat jako zdroj depolarizačních vln. Úpravou parametru tedy bylo docíleno posunutí nulklin tak, že se rovnovážný bod systému posunul do regionu 2 (viz snímek 2.2). Depolarizační vlna se šířila kolem levé síně v jednom směru a následně se rozšířila na pravou síň. Do modelu byly přidány sledovací body po obvodu levé síně. Výsledek je zachycen na snímku 5.8. Jak je ze snímku patrné, tak oblast pomalého vedení (U (*slow*)) se nejprve nabíla a následně se cyklicky depolarizovala a repolarizovala. Ze zbylých křivek je patrné, že udržují stále stejnou sekvenci (LS1-LHorni-PDoIni-LS2), tudíž že vzruch obcházel levou síň pokaždé stejně. Názorněji je celý cyklus ukázán na snímku 5.9. Výsledek jako celek lze interpretovat tak, že depolarizační vlna pokaždé, kdy obešla síň došla k oblasti pomalého vedení, kterou prošla se spožděním a následovala další stejná depolarizace. Frekvence těchto depolarizací byla 300 min^{-1} , což přibližně odpovídá frekvenci jakou může mít flutter síní [8].

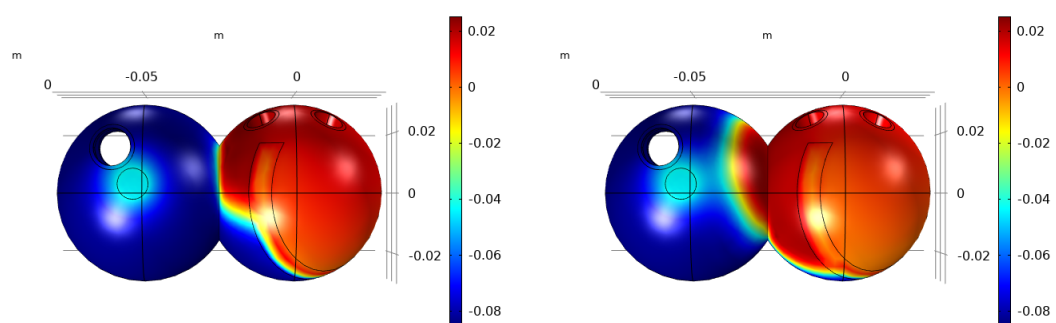


Obr. 5.8: Vytvoření depolarizace kroužící kolem levé síně na podkladě pozměněné zóny pomalého vedení. Jednotlivé body procházely depolarizací v konkrétní neměnné sekvenci



(a) Vzruch vycházející ze zóny pomalého vedení ($t = 0,51$ s)

(b) Šíření k zadní části síní k ústím plicních žil ($t = 0,525$ s)

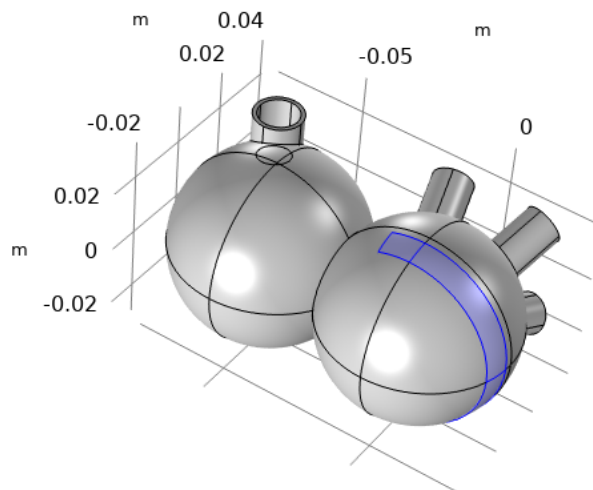


(c) Depolarizace obcházející levou síň ($t = 0,54$ s)

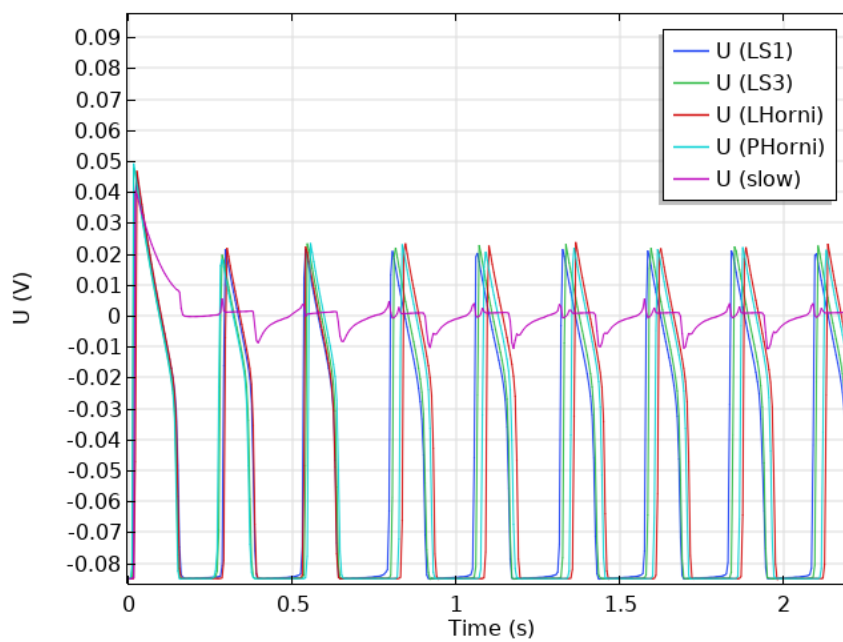
(d) Rozšíření depolarizace na pravou síň ($t = 0,55$ s)

Obr. 5.9: Simulace reentry okruhu v levé síni pomocí upravené zóny pomalého vedení (barevná škála je udávána ve V)

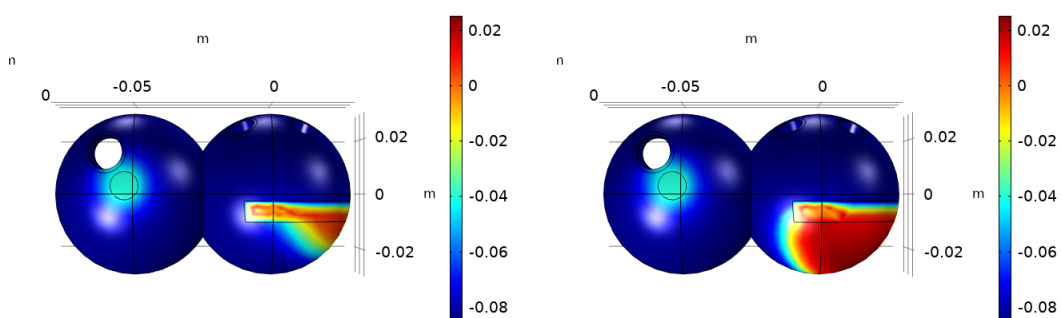
Získané výsledky by nepochybně mohly být závislé na umístění pozměněné zóny. Pro ověření byla tedy její poloha upravena a simulace zopakována. Na následujících snímcích (viz 5.10, 5.11 a 5.12) je vidět nové umístění a zreplicovaný výsledek.



Obr. 5.10: Změna polohy oblasti pomalého vedení pro ověření výsledků

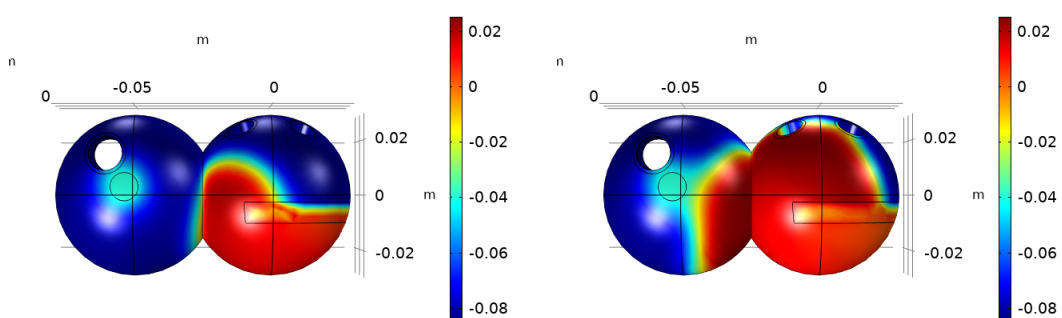


Obr. 5.11: Sledování depolarizační vlny kroužící kolem LS v jednotlivých bodech. U (slow) je napětí v oblasti pomalého vedení, zbylé křivky jsou organizovány (od 0,8 s) v neměnné sekvenci – LS1-LS3-LHorni-PHorni



(a) Začátek šíření depolarizační vlny z oblasti pomalého vedení ($t = 0,795$ s)

(b) Postup vlny po přední stěně síně ($t = 0,805$ s)



(c) Obkroužení vlny kolem zóny pomalého vedení směrem k zadní stěně síně ($t = 0,82$ s)

(d) Překročení depolarizace z LS na PS ($t = 0,83$ s)

Obr. 5.12: Simulace reentry arytmie s upravenou pozicí oblasti pomalého vedení pro ověření funkčnosti modelu. V porovnání se snímkem 5.9 je zřejmé, že navržený modelu je funkční a dokáže vytvořit vzruch jehož šíření připomíná kroužení kolem síně jako je tomu u flutteru (barevná škála je udávána ve V)

5.2 Ektopické ložisko

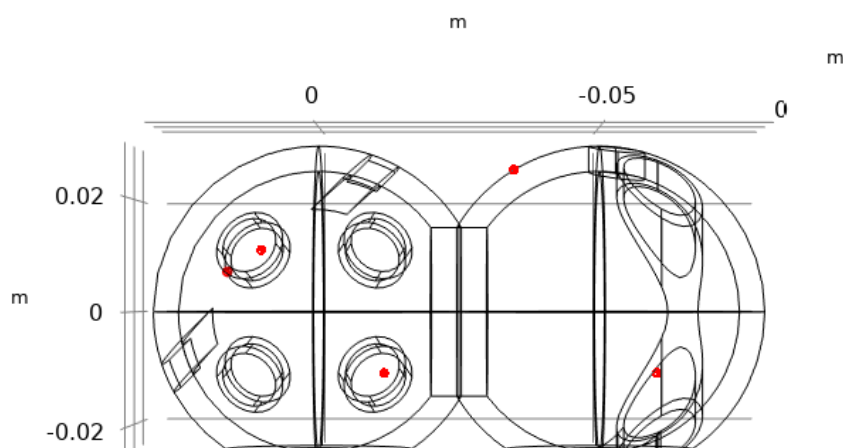
S odkazem na předchozí teoretické kapitoly (1.2 a 3.2.3) připomeňme, že do levé síně vstupují celkem 4 plicní žíly. Každé z jejich ústí pak může představovat samostatný fokus ektopické aktivity, která bude nepříznivě ovlivňovat svalovinu síní. Teoretické poznaky, které se vztahují k problematice ektopické aktivity byly probrány v kapitole 4.2.2, stejně jako bylo dospěno k vhodnému nastavení parametrů pro ektopické ložisko tak, aby byla vyvolaná akce síní věrohodná simulací. S využitím těchto poznatků následuje aplikace na 3D model.

Do modelu byly opět umístěny body pro sledování depolarizací. První z nich byl umístěn do ektopického ložiska, které bylo zvoleno v levém horním ústí. Dva pak

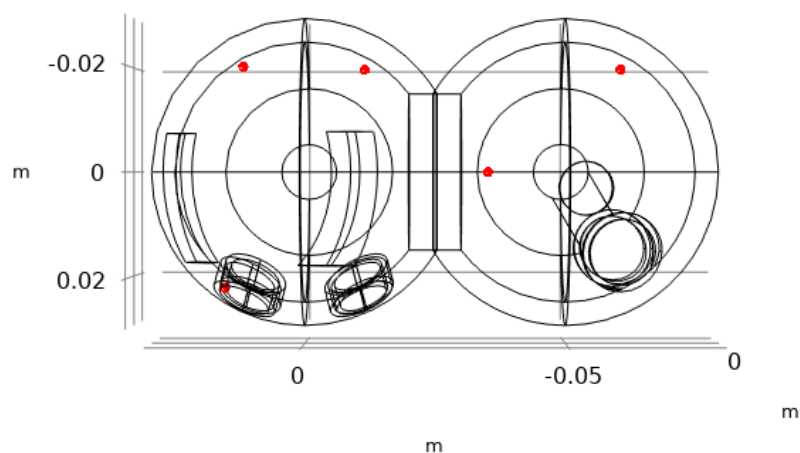
byly umístěny na přední stěnu levé síně, jeden na do oblasti pravé síně při srdeční bázi a poslední na přední stěnu pravé síně. Všechny zmíněné body jsou zachyceny na snímcích 5.13 a 5.14 v pohledech na roviny xz a xy, tedy od báze směrem k hrotu a v PA (posterior-anterior) projekci.

Při 2D simulacích se fibrilaci nejvíce blížila změna parametru e , kdy bylo dosaženo jak nepravidelnosti akce, tak vysoké frekvence. Je tedy na místě vyjít z tohoto nastavení.

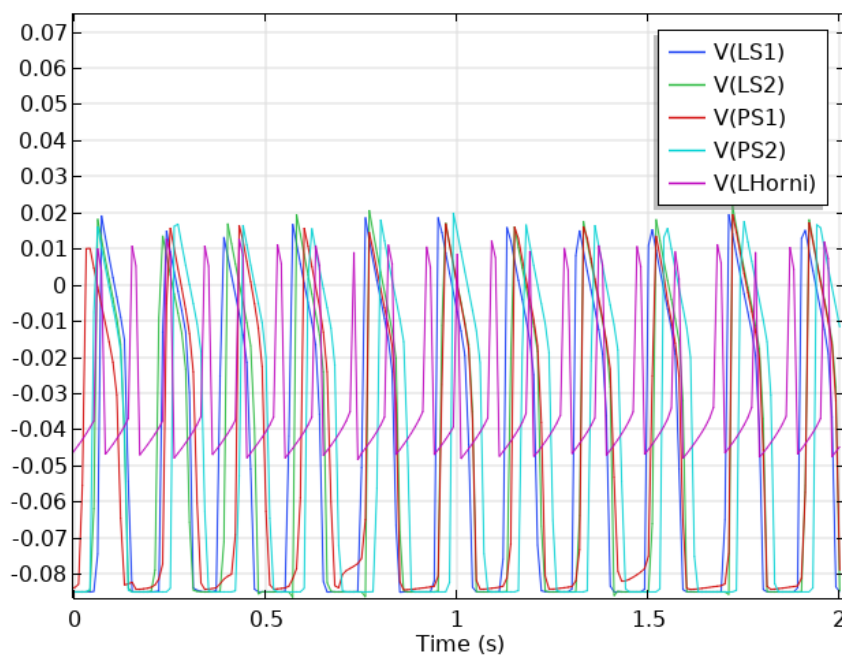
Simulace ve 3D ukázala, že i přes to, že rychlost s jakou byly vzruchy generovány se nezměnila, tak nepravidelnost v šíření depolarizační vlny téměř vymizela. Na snímku 5.15 je vidět průběh napětí v jednotlivých bodech. Z křivek je patrné, že tkáň odpovídala přibližně na každý druhý impuls. Zároveň je možné si povšimnout, že téměř vždy se depolarizoval bod LS1, který ležel nejbližše ektopickému lžisku. Následovali body LS2 a PS1, které se depolarizovali často zároveň a jako poslední byl bod PS2, který ležel nejdále. Tento snímek spolu se simulací ukázali, že vychozí podmínky ze 2D simulace nestačí k vyvolání fibrilace ve 3D modelu.



Obr. 5.13: Pohled na sledované body v rovině xz. První bod je umístěn v levém horním ústí plicní žíly, další ve stěně LS a PS

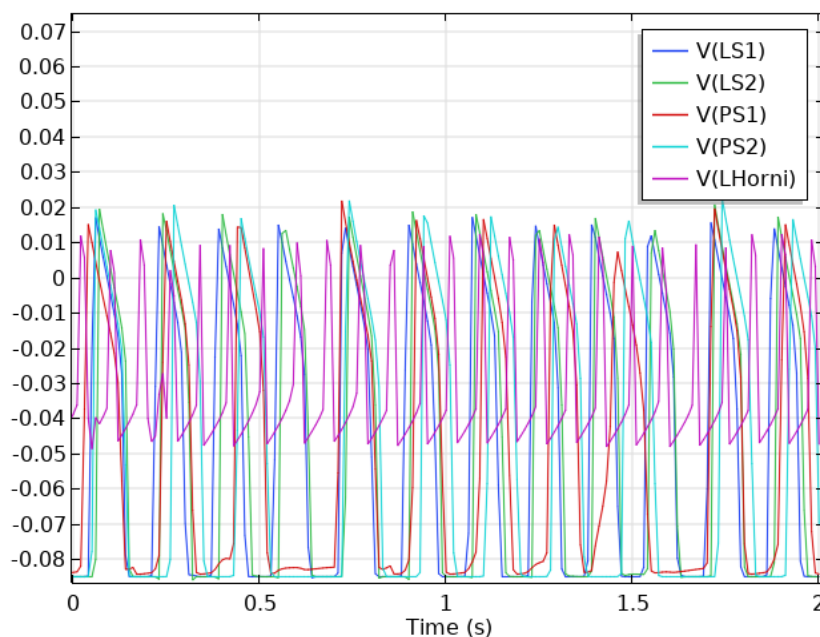


Obr. 5.14: Pohled na sledované body v rovině xy. Bod v LS, který je více vlevo bude dále uváděn jako LS1, bod vpravo LS2. Obdobně bude v PS bod více vlevo označen jako PS1, druhý pak PS2



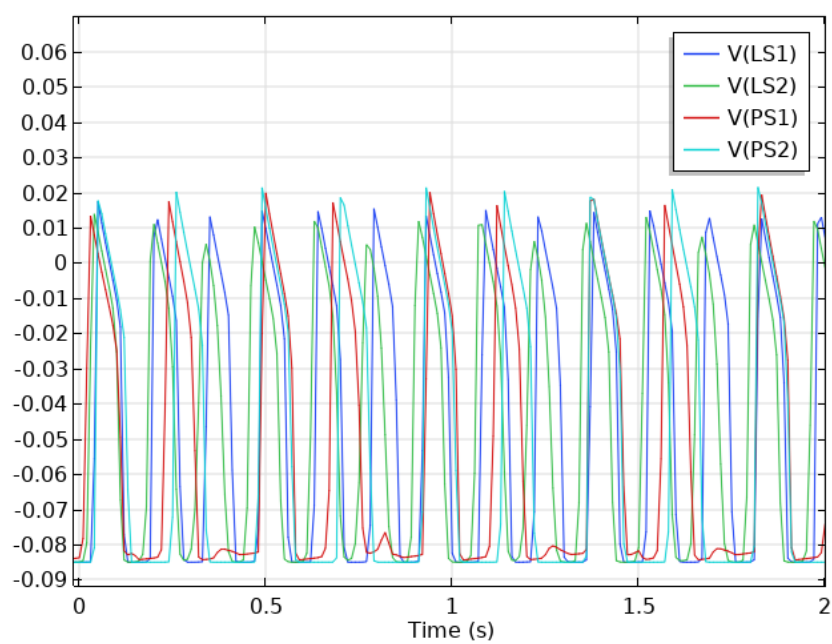
Obr. 5.15: Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $e = 0,5$; tkáň se depolarizovala rychleji, ale šíření postrádalo nepravidelnost (napětí na ose y je ve V)

Při následném zvýšení hodnoty parametru e o jednu desetinu přineslo zajímavější výsledek v podobě desynchronizace některých stahů mezi síněmi. Jinými slovy byla z ektopického ložiska depolarizována LS následně PS a poté dřív než se stihla PS plně repolarizovat proběhla ještě jedna depolarizace LS. Vše je názorně ukázáno na snímku 5.16, a to (přibližně) v časech 0,4 – 0,6 s a 1,4 – 1,6 s. Toto je příklad šíření depolarizační vlny, který doposud nebyl v této práci popsán. Další zvýšení hodnoty parametru e nevedlo k umocnění arytmie, naopak nastala již popsaná situace, kdy myokard nezvládl odpovídat na přicházející impulzy.

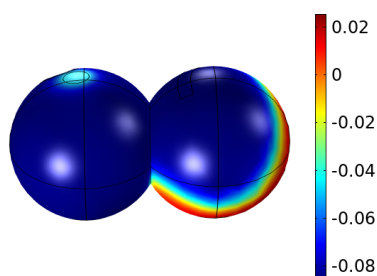


Obr. 5.16: Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $e = 0,6$; v časech kolem 0,5 s a 1,5 s je patrné, že depolarizační vlna prošla přes LS dvakrát na jednu odpovídající vlnu v PS (napětí na ose y je ve V)

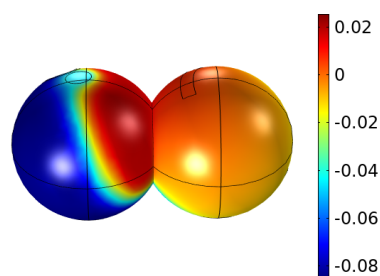
Pokud bychom zůstali pouze u změny jednoho parametru, nabízí se u trojrozměrného modelu více prostoru možnost experimentovat i s více zdroji ektopické aktivity. Pro ukázkou byl druhý zdroj umístěn do pravého dolního ústí plicní žíly a jeho parametr e byl nastaven na hodnotu 0,65, tedy o patnáct setin vyšší než byla hodnota nastavená v ústí prvním. Tento rozdíl zajistí různou frekvenci depolarizací přicházejících z ektopií a tudíž by měl podpořit nepravidelnosti v akci a šíření depolarizační vlny. Výsledkem této simulace jsou následující snímky. Na snímku 5.17 jsou zachyceny membránové napětí v jednotlivých bodech. Jednotlivé depolarizace neprobíhají podle pravidelného motivu. Na přiložených snímcích 5.18 jsou zachyceny některé momenty ze simulace.



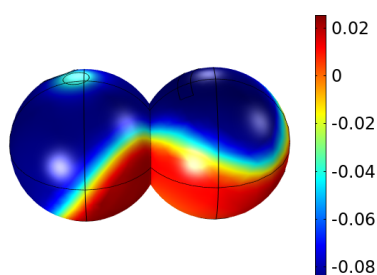
Obr. 5.17: Průběh membránového napětí při ektopii ze dvou zdrojů. Jednotlivé sekvence depolarizací nesledují žádný motiv, z čehož lze usuzovat chaotické šíření depolarizační vlny (napětí na ose y je ve V)



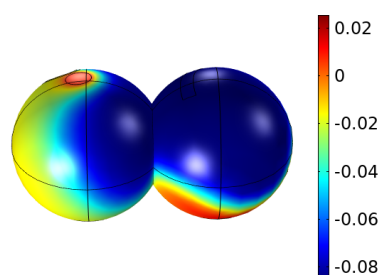
(a) Depolarizace z ektopického ložiska probíhající netypickým směrem ($t = 0,19$ s)



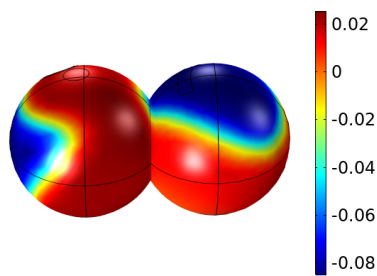
(b) Depolarizace přestupující z LS na PS ($t = 0,24$ s)



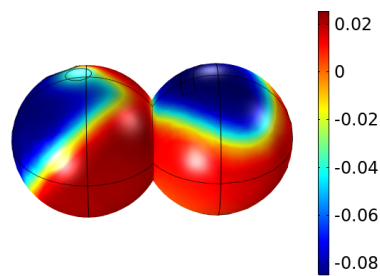
(c) Vlna šířící se opět z ektopie, ale postupující jinak než na snímku 5.18a ($t = 0,48$ s)



(d) Repolarizace PS za souběžné další depolarizace LS ($t = 0,77$ s)



(e) Depolarizace z ektopie, která se v PS setkala s depolarizací z SA uzlu ($t = 1,37$ s)



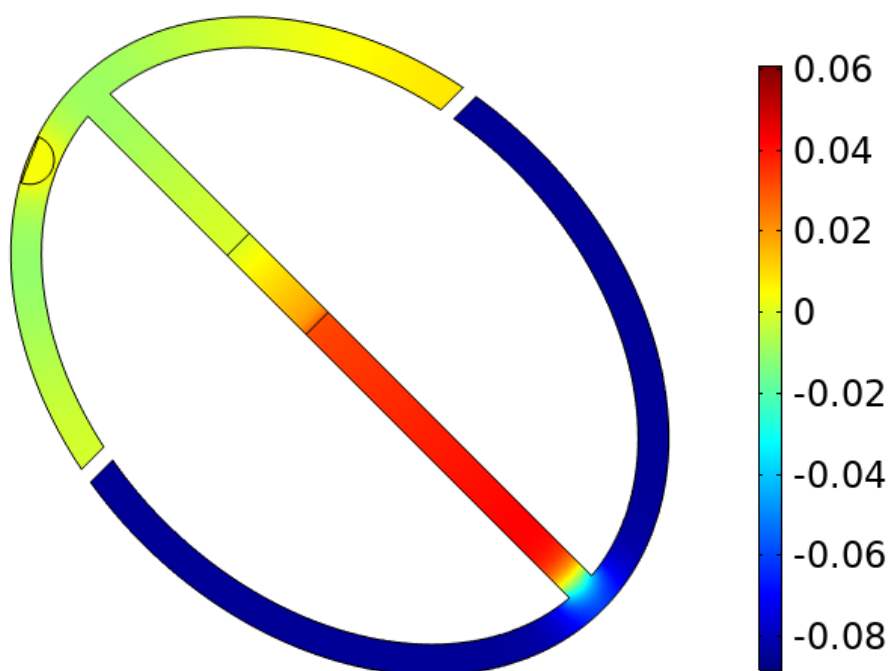
(f) Pokračující ektopická aktivita ($t = 1,82$ s)

Obr. 5.18: Ukázka netypicky se šířící depolarizace z ektopického ložiska. Mění se směry šíření depolarizační vlny ve stěnách síní by na skutečném srdci vedly k poruše správného proudění krve. Model připouští automacii SA uzlu i při probíhající ektopické aktivitě [31]. (barevná škála je udávána ve V)

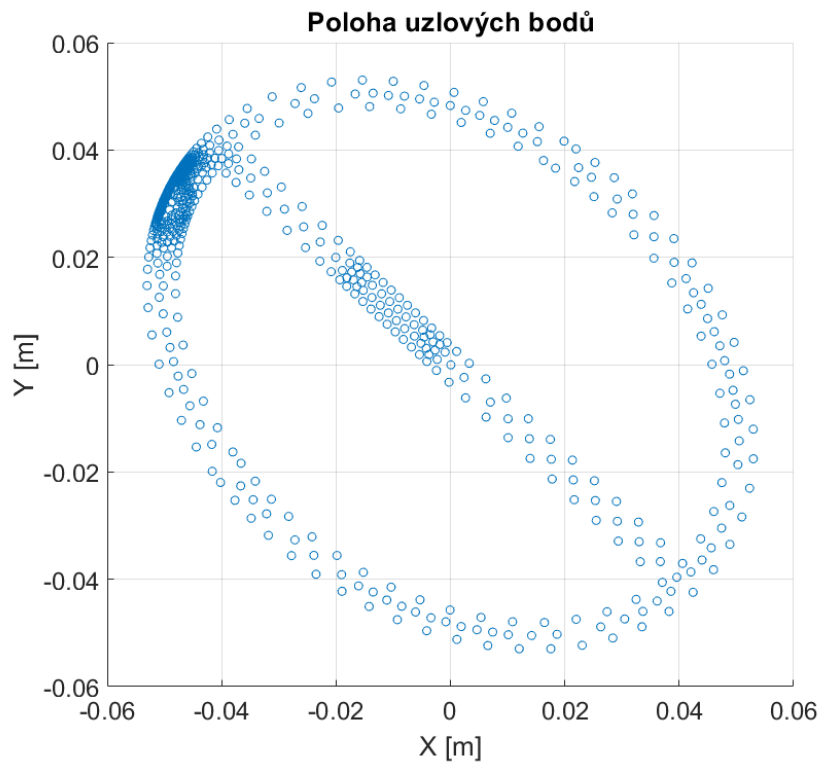
6 Extrakce EKG

Tato kapitola je do jisté míry jakýmsi přesahem této diplomové práce jejímž cílem bylo vytvoření elektroanatomického modelu fibrilace síní. Nicméně samotný model nemusí být pro některé další zpracování výsledků zcela ideální (nabízí dobrou vizualizaci problému, ale v praxi je jednodušší změřit pacientovo EKG). Právě proto je příhodnější získat z hotové simulace EKG, které už je jako 1D signál lépe uchopitelný. Následuje tedy postup jak extrahovat EKG po proběhlé simulaci. Pro lepší názornost byl použit model z podkapitol 3.2.1 a 4.1. Výstupem tohoto modelu by mělo být EKG, které bude obsahovat všechny kmity a vlny.

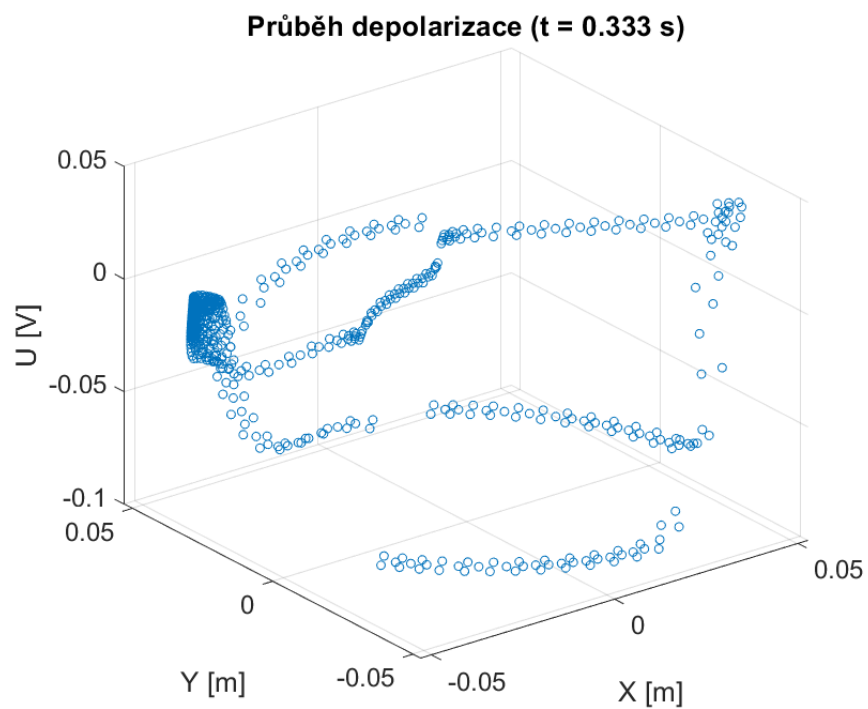
Prvním krokem bylo extrahování raw dat z programu COMSOL. Kromě exportů, které zde již byly ukázány (1-3D ploty nebo animace) lze exportovat i textový soubor obsahující hodnoty napětí pro jednotlivé uzlové body mřížky ve všech simulovaných časech především souřadnice jednotlivých uzlových bodů. Znalost obojího je nezbytná pro správné vytvoření EKG. Exportovaný soubor s těmito hodnotami byl načten v prostředí MATLAB. Jako ukázka poslouží snímek v čase $t = 0,333$ s. Následují snímky z obou prostředí.



Obr. 6.1: Průběh depolarizace v čase $t = 0,333$ s v prostředí COMSOL



Obr. 6.2: Poloha uzlových bodů mřížky zobrazená v prostředí MATLAB



Obr. 6.3: Průběh depolarizace v čase $t = 0,333$ s v prostředí MATLAB

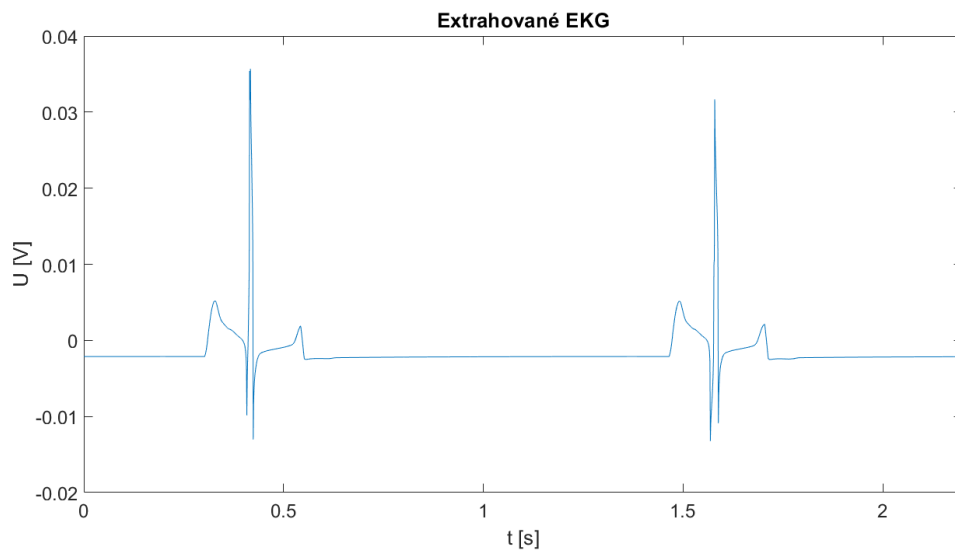
Pro získání druhého Einthovenova svodu, který je paralelní k dlouhé ose srdce je zapotřebí model otočit tak, aby byla jeho dlouhá osa kolmá na osu x . Při vytváření byla zavedena rotace $\theta = 45^\circ$. To je zároveň úhel, o který se musí model pootočit zpět. Označíme-li x a y souřadnice všech bodů jako \mathbf{x} respektive \mathbf{y} , tak jejich obrazy \mathbf{x}' a \mathbf{y}' získáme následujícím výpočtem

$$\mathbf{p} = \begin{pmatrix} \mathbf{x}' \\ \mathbf{y}' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \cos(\theta) & \sin(\theta) \\ -\sin(\theta) & \cos(\theta) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mathbf{x} \\ \mathbf{y} \end{pmatrix} \quad (6.1)$$

Nyní je dlouhá osa modelu paralelní s osou y a může být vypočítáno EKG. To je definováno následujícím vztahem

$$EKG(t) = - \sum_{i,j} \frac{\mathbf{U}(t) * \mathbf{p}}{p^2}, \quad (6.2)$$

kde \mathbf{p} je polohový vektor a indexy i, j prostorové komponenty [33]. Jedná se tedy o vážený průměr z hodnot napětí vztažených k poloze. Výsledkem této extrakce může být například následující EKG signál.



Obr. 6.4: Příklad získaného EKG; na křivce jsou zřetelné vlny P a T stejně jako QRS komplex. Prodloužení PQ intervalu by mohlo být upraveno zvětšením AV uzlu. Amplitudy vlny T a kmitu R by měly dosahovat vyšších hodnot. Toto zkreslení je dáno pravděpodobně chyběním masы svaloviny především v levé komoře. Z uvedeného vyplývá, že výsledky konkrétně z tohoto 2D modelu by byly pro další hodnocení využitelné jen velmi omezeně.

7 Diskuze

7.1 Možnosti a limitace použitých modelů

První z modelů (model zdravého srdce) by se dal považovat za nejjednodušší. Hodnocení jeho funkčnosti mohlo probíhat jednoduše na základě předpokladů převzatých ze znalosti EKG křivek, ale také ze samotné podoby výsledků simulací. Optimalizace probíhala právě na základě podobnosti s křivkami průběhů membránového napětí převzatých z literatury zmíněné v teoretických kapitolách. Druhou možností validace, která se nabízí byla zmíněna v předchozí kapitole. Jednalo by se tedy o vytvoření EKG křivky z dat získaných ze simulace. Ta by pak mohla být srovnána s fyziologickou křivkou z dostupných databází. Tímto by se dalo přejít od subjektivního k objektivnímu hodnocení.

Další model již měl za úkol simulovat fibrilaci síní. Prvním přístupem bylo vytvoření sínového flutteru, který může být podkladem pro vznik fibrilace (viz kapitola 1.4.1). Úpravou parametrů FHNM se podařilo vytvořit depolarizační vlnu, která kroužila kolem levé síně rychleji než se stačil depolarizovat SA uzel. K samotnému zvratu do fibrilace nedošlo. Jedním z možných vysvětlení by mohlo být to, že krom jedné konkrétní upravené oblasti byla zbylá stěna síní homogenní. Je možné, že narušení této homogenity by mohlo vést k dalšímu vývoji celého procesu až do chaotické fibrilace.

Druhým přístupem byla stimulace síní z ektopického ložiska umístěného v plicní žíle. U 2D modelu bylo docíleno celkem přesvědčivého výsledku chaotického šíření depolarizační vlny. Opět i zde platí, že pokud by nebyl zbytek modelu homogenní, tak by mohlo být docíleno většího chaosu v šíření depolarizací.

Po té, co byla získána základní představa o problému ve 2D byl vytvořen přesnější 3D model (tentokrát už jen síně). Simulace byly u toho modelu podobné jako ve 2D variantě. Při vytváření re-entry tachykardie bylo potřeba přistoupit k problému jinak než jak tomu bylo v předchozím případě. Pouhé snížení vodivosti v části síní a přítomná extrasystola nestačila k vyvolání flutteru. Nakonec bylo dosaženo výsledku řešením, které sice nereflektuje realitu přesně, ale výsledky dává obdobné – opět byla vytvořena vlna, která se šířila kolem síní s vyšší frekvencí než měl SA uzel.

Umístěním ektopického ložiska do ústí plicní žíly ve 3D modelu sice vedlo k vyvolání tachyarytmie, nicméně samotné šíření vln po myokardu bylo pravidelné. Přidáním druhého ložiska, které se depolarizovalo s jinou frekvencí již bylo docíleno větší rozmanitosti v šíření. Tím se opět dostáváme k problému homogenity zbylé tkáně, jejíž narušení by samo o sobě pravděpodobně vedlo k různému šíření depolarizace. Toto narušení by mohlo být realizováno například vložením vícero oblastí

s pozměněnými vlastnostmi vedení vzruchu jako jsou třeba fibrózy tkáně způsobené již dřívější fibrilací a jí způsobeným nedokrvením svaloviny. [34]

Přesnost modelu je také snížena nepřítomností komor. Jejich přítomnost by za předpokladu správně fungujícího převodu vzruchu ze síní na komory neměla mít vliv na výsledky. Byla by pozorovatelná schopnost AV uzlu nepropustit všechny příchozí vzruchy dále a tudíž chránit komory před příliš rychlou aktivací.

7.2 Časové a prostorové rozlišení výstupů

Další dvě podkapitoly spolu budou úzce souviset. Oba typy vzorkování jsou mírou toho, jak přesné výsledky simulací budou. Prostorové vzorkování již bylo zmíněno výše v práci. Jednalo se právě o vytvoření mřížky uzlových bodů pokrývajících model, ve kterých byly počítány řídicí rovnice. I přes to, že nebyly v žádném z případů voleny nejjemnější vzorkovací mřížky, bylo docíleno přesvědčivých výsledků simulací, ve kterých se nevyskytovaly artefakty v šíření depolarizačních vln. Jemné vzorkování samo o sobě ani nebylo tolik potřeba neboť byly simulace vedeny na úrovni celého (respektive části) orgánu, nikoli na jednotlivých buňkách.

Časové vzorkování bylo možné nastavit v panelu *Study*. Simulace prováděné v této práci byly počítány s krokem 1 – 5 ms. Tato perioda by odpovídala vzorkovací frekvenci 200 – 1000 Hz. Dáme-li tato čísla do souvislosti s tím, že klasické EKG se měří se vzorkovací frekvencí 250 Hz, tak lze prohlásit, že je možné simulace nastavit tak, aby jejich výsledky odpovídaly výstupům měření reálného EKG.

7.3 Výpočetní náročnost

Výpočetní náročnost byla v průběhu práce již několikrát zmíněna. Nyní bude přiblížena v detailnějších obrysech. Jak již bylo několikrát připomenuto, tak jemnější časové vzorkování a vyšší počet uzlových bodů vzorkovací mřížky vede k vyšší výpočetní náročnosti. V jakékoli simulaci může být dosaženo mezí, kdy další krok tímto směrem nepovede k vyšší výtěžnosti simulace. V následující tabulce jsou shrnuty jednotlivé simulované situace a přibližný čas, který byl potřeba pro jejich vytvoření.

Z tabulky 7.1 je zřejmé, že nezáleželo pouze na vzorkování modelů (2D i 3D byly vzorkovány stejně pro oba dílčí případy), ale i na dynamice celého procesu. U simulací ektopických ložisek docházelo k depolarizacím rychle za sebou, čímž se celý proces výpočtů komplikoval a tím trval déle.

Nevýhodou použitého prostředí COMSOL Multiphysics® je, že neumí pro výpočty využít přístupné grafické karty, které by vytváření simulací mohly značně urychlit.

Tab. 7.1: Přibližná časová náročnost pro jednotlivé simulace

Model	Čas
Zdravé srdce	~ 3 minuty
2D re-entry	~ 6 minut
2D ektopické ložisko	~ 20 minut
3D re-entry	~ 12 minut
3D ektopické ložisko	~ 1 hodina 10 minut

7.4 Budoucnost

Před úplným závěrem ještě nástin možného pokračování v navazujících pracích, které se nabízí. První cestou, kterou lze rozvíjet je zpřesňování anatomie modelu. Představa srdečních síní jako dvou sféroidů sice postačí pro základní seznámení s problematikou, ale pro další práci by bylo pravděpodobně nutné zpřesnit anatomii a to jak na úrovni celého orgánu, tak i na úrovni buněčné a vzít v úvahu průběh svalových vláken v srdci. Pro zjištění konkrétní orientace jsou vyžadovány histologické metody, které jsou schopné ozřejmit mikrostrukturní detaily [35]. Taková data jsou už hůře dosažitelná z pohledu vynaložených nákladů. Obecně lze říct, že takové zpřesnění nevyžaduje pouze znalost anatomie, ale i jistou míru prostorového uvažování nutnou pro vytvoření složitějšího modelu z dostupných základních geometrických primitiv.

Získáním křivek EKG po provedené simulaci z modelu lze provést jednak validaci modelu, ale také použít tento výstup jako vstupní signál do neuronových sítí. Simulacemi nejen fibrilací, ale i dalších arytmií mohou být vytvořeny umělé knihovny pro zkoumání těchto dějů se sníženou potřebou přítomnosti živého pacienta (ať už člověka nebo animálního modelu). Výstupy ze simulací vzácných poruch mohou augmentovat trénovací množiny klasifikačních modelů a tím zlepšit jejich detekci. Neuronové sítě naučené právě na těchto extrahovaných EKG by mohly pomoci při lokalizaci patologií v srdci a tím výrazně ulehčit práci lékařům.

S vyšší věrohodností modelu a jemnějším časovým vzorkováním vzroste i výpočetní náročnost. Aby nebyl prodloužen i čas potřebný na výpočet simulace, bylo by vhodné využít software (např. Ansys®), který umožňuje využití dostupných grafických karet. Paralelizace problému by mohla vést ke značnému snížení časových nároků na jednu simulaci.

V dnešní době je použití takových modelů vyhledávané nejčastěji v souvislosti s katéetrovými ablacemi, které cílí právě na izolaci ektopických ložisek, které vyvolávají síňové fibrilace. Využití toho nástroje určitě do budoucna poroste a ablace budou moct být vyžívány pro více různých poruch rytmu.

Závěr

Diplomová práce si vytyčila cíl navrhnout a implementovat 3D elektroanatomický model srdeční tkáně, který bude umožňovat lokální změnu parametrů pro simulaci fibrilace síní. Dílčími kroky pak bylo provedení literární rešerše, volbu vhodného modelu a jeho parametrů a konečně vytvoření jednoduchého elektroanatomického 2D modelu zdravého srdce následovaného 2D a 3D modelem srdečních síní.

První dílčí bod, literární rešerše, byl obsahem prvních dvou kapitol této práce, kde byl čtenář stručně seznámen s biologickou a technickou podstatou celého problému. Řečeno s nadsázkou, srdce bylo od základu postaveno a následně rozpohybováno dvěma způsoby - biologickými pochody uvnitř srdečních buněk a pomocí matematických rovnic, které jev popisují.

V rámci druhé kapitoly práce byl zvolen vhodný matematický model (FHNM). Jeho výhody a omezení byly popsány. Zároveň byla provedena analýza jednotlivých parametrů modelu a objasněna jejich úloha v popisu šíření depolarizační vlny.

Dále byla vytvořena jednoduchá geometrická podoba srdce, která vystihuje základní anatomii, rozebranou v kapitole 1.2. Na tuto geometrii byla namapována mřížka uzlových bodů a provedena simulace řídicí se rovnicemi vybraného modelu. I přes použití výchozích parametrů ze zdrojové literatury bylo nutné některé z nich upravit nebo změnit geometrické proporce modelu jako takového.

Na základě získaných poznatků byly vytvořeny 2D a 3D modely srdečních síní, na kterých bylo docíleno vytvoření věrohodné simulace fibrilace nebo alespoň síňového flutteru. Jednotlivé přístupy k řešení dílčích kroků byly popsány v příslušných kapitolách.

Výstupem práce je tedy funkční 3D elektroanatomický model umožňující lokální změnu parametrů a schopný věrohodně demonstrovat fibrilaci síní. Zároveň byly zmapovány vhodné parametry, které se hodí na úpravu modelu.

Výstupy této práce otevírají další možnosti pro zkoumání arytmií *in silico*, což s sebou přináší výhodu nulové etické zátěže nebo výzkumu jinak vzácných patologií. Počítačové modely mohou jít často za biologické hranice do extrémních hodnot, které bychom si u živých pacientů nemohli dovolit simulovat. Z modelů mohou být extrahovány další informace jak bylo například ukázáno na příkladu s extrakcí EKG. Ty pak mohou sloužit pro další signální analýzu.

Limitacemi zůstává zvyšující se výpočetní náročnost pro složitější modely. I ta však může být zlepšením hardwaru nebo volbou správného software redukována a tudíž se ve výsledku nemusí promítnout do celkového času potřebného pro výpočet simulací.

Literatura

- [1] LÜLLMANN-RAUCH, Renate. *Histologie*. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-3729-4.
- [2] LOWE, J. S., Anderson, P. G., Anderson, S. I., Stevens, A., *Stevens & Lowe's Human histology* fifth ed., Amsterdam: Elsevier 2020, ISBN 978-0-323-61279-1
- [3] NETTER, Frank H. *Netterův anatomický atlas člověka* Přeložil Marcela BEZDIČKOVÁ, přeložil Hana CHLEBEČKOVÁ, přeložil Eva KADLECOVÁ. Brno: CPress, 2016. ISBN 978-80-264-1176-5.
- [4] PAULSEN, Frierich., WASCHKE, Jens., *Sobotta Atlas of Human Anatomy* 15th ed., Munich: Elsevier 2011, ISBN 978-0-7234-3732-1
- [5] BLAHÚT, Peter. *EKG a Arytmologia* <https://www.techmed.sk/ekg-a-arytmologia-kniha/>
- [6] BORON, Walter F. a Emile L. BOULPAEP. *Medical physiology*. Third edition., Philadelphia, PA: Elsevier, 2016. ISBN 978-1-4557-4377-3.
- [7] HALL, John E., GUYTON, Arthur C. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. 13th ed., Philadelphia, PA: Elsevier, 2016. ISBN 978-1-4557-7005-2
- [8] EISENBERGER, Martin, Alan BULAVA a Martin FIALA. *Základy srdeční elektrofyzologie a katéetrových ablací*. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-3677-8.
- [9] VÍTOVEC, Jiří, Jindřich ŠPINAR, Lenka ŠPINAROVÁ a Ondřej LUDKA. *Léčba kardiovaskulárních onemocnění*. Praha: Grada Publishing, 2018. ISBN 978-80-271-0624-0.
- [10] BENNETT, David H. *Srdeční arytmie: praktické poznámky k interpretaci a léčbě*. Praha: Grada, 2014. ISBN 978-80-247-5134-4.
- [11] LUKL, Jan. *Fibrilace síní*. Praha: Grada, 2009. ISBN 978-80-247-2768-4.
- [12] Ravi Mandapati, Allan Skanes, Jay Chen, Omer Berenfeld, José Jalife *Stable Microreentrant Sources as a Mechanism of Atrial Fibrillation in the Isolated Sheep Heart* Circulation. 2000; 101:194-199.
- [13] Christoph Röcken, Brigitte Peters, Gina Juenemann, Wolfgang Saeger, Helmut U. Klein, Christof Huth, Albert Roessner, Andreas Goette *Atrial Amyloidosis* Circulation. 2002;106:2091–2097

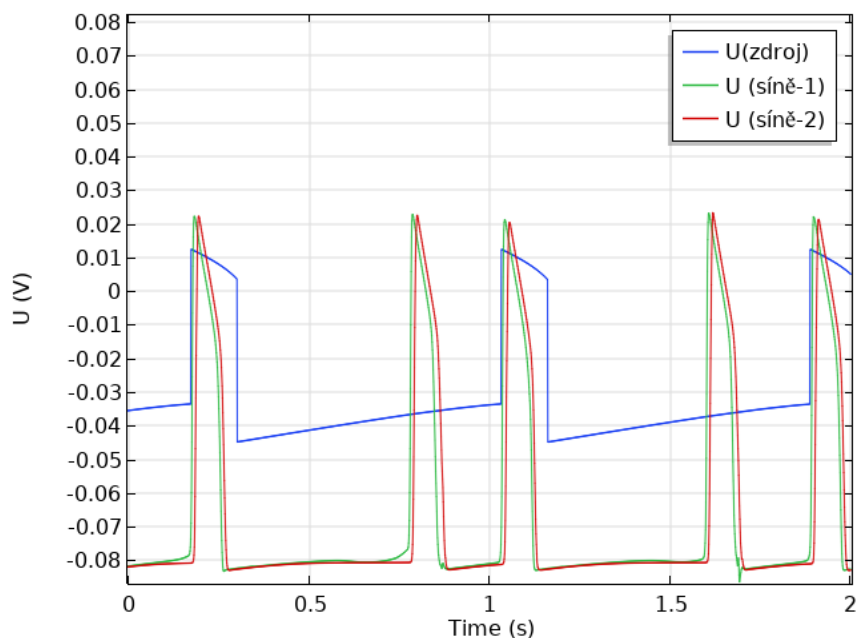
- [14] POVÝŠIL, Ctibor a Ivo ŠTEINER. *Speciální patologie*. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén, c2007. ISBN 978-80-7262-494-2.
- [15] NIEDERER, S.A., LUMENS, J., TRAYANOVA, N.A. *Computational models in cardiology*. Nat Rev Cardiol, 2019, vol. 16, pp 100-111.
- [16] WIENER, N., ROSENBLUETH, A. *The mathematical formulation of the problem of conduction of impulses in a network of connected excitable elements, specifically in cardiac muscle*. Archivos del Instituto de Cardiologia de Mexico. 1946 Jul; 16:205-265
- [17] CLAYTON, R. H., BERNUS, O., CHERRY, M., et al. *Models of cardiac tissue electrophysiology: Progress, challenges and open questions*. Progress in Biophysics and Molecular Biology, 2011, vol. 104, pp 22-48.
- [18] COLLI Franzone, P., PAVARINO, L., TACCARDI, B. *Simulating patterns of excitation, repolarization and action potential duration with cardiac Bidomain and Monodomain models*. Mathematical Biosciences 197, 2005, pp 35-66.
- [19] DOKOS, Socrates; CLOHERTY, Shaun L.; LOVELL, Nigel H. *Computational model of atrial electrical activation and propagation*. Engineering in Medicine and Biology Society, 2007. EMBS 2007. 29th Annual International Conference of the IEEE. IEEE, 2007. p. 908-911.
- [20] SOVILJ, Siniša, MAGJAREVIC, Ratko, LOVELL, Nigel H., DOKOS Socrates *A Simplified 3D Model of Whole Heart Electrical Activity and 12-Lead ECG Generation* Computational and mathematical methods in medicine, 2013.
- [21] ALIEV, Rubin R.; PANFILOV, Alexander V. *A simple two-variable model of cardiac excitation* Chaos, Solitons & Fractals, 1996, 7.3: 293-301
- [22] BALAKRISHNAN, Minimol; CHAKRAVARTHY, V. Srinivasa; GUHATHAKURTA, Soma. *Simulation of cardiac arrhythmias using a 2D heterogeneous whole heart model*. Frontiers in physiology, 2015, 6: 374.
- [23] *COMSOL Multiphysics*[online], 2020, Comsol [cit 24. 11. 2020]. Dostupné z <https://www.comsol.com/company>
- [24] FISH, J. a Ted BELYTSCHKO. *A first course in finite elements*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, c2007. ISBN 978-0-470-03580-1.
- [25] HABERL, Ralph. *EKG do kapsy*. Grada Publishing 2012, ISBN 978-80-247-4192-5

- [26] VOŠICKÝ, Zdeněk. *Matematika v kostce*. 3. vyd. Havlíčkův Brod: Fragment, 2004. V kostce (Fragment). ISBN 80-7200-964-8.
- [27] HUDÁK, Radovan a David KACHLÍK. *Memorix anatomie*. 4. vydání. Ilustroval Jan BALKO, ilustroval Šárka ZAVÁZALOVÁ. Praha: Triton, 2017. ISBN 978-80-7553-420-0.
- [28] PÁČ, Libor. *Anatomie člověka II: splachnologie, kardiovaskulární systém, žlázy s vnitřní sekrecí*. Brno: Masarykova univerzita, 2010. ISBN 978-80-210-4291-9.
- [29] Jacob E. Møller, MD, PhD , Graham S. Hillis, MBChB, PhD , Jae K. Oh, MD , James B. Seward, MD , Guy S. Reeder, MD , R. Scott Wright, MD , Seung W. Park, MD, PhD , Kent R. Bailey, PhD , and Patricia A. Pellikka, MD *Left Atrial Volume* 14 Apr 2003 <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000066318.21784.43> Circulation. 2003;107:2207–2212
- [30] Wei X, Yohannan S, Richards JR. *Physiology, Cardiac Repolarization Dispersion and Reserve*. [Updated 2020 Apr 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537194/>
- [31] KIRCHHOF Charles J.H.J. ALLESSIE Maurits A. *Sinus Node Automaticity During Atrial Fibrillation in Isolated Rabbit Hearts*. Circulation. 1992; 86:263–271. DOI=10.1161/01.CIR.86.1.263
- [32] R. Khan, *Identifying and understanding the role of pulmonary vein activity in atrial fibrillation*. Cardiovascular Research, Volume 64, Issue 3, December 2004, Pages 387–394, <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.07.025>
- [33] Berenfeld O, Abboud S. *Simulation of cardiac activity and the ECG using a heart model with a reaction-diffusion action potential*. Med Eng Phys. 1996 Dec;18(8):615-25. doi: 10.1016/s1350-4533(96)00028-8. PMID: 8953553.
- [34] Everett, Thomas H 4th, and Jeffrey E Olgin. *Atrial fibrosis and the mechanisms of atrial fibrillation*. Heart rhythm vol. 4,3 Suppl (2007): S24-7. doi:10.1016/j.hrthm.2006.12.040
- [35] Wang, Y et al. *Histology validation of mapping depth-resolved cardiac fiber orientation in fresh mouse heart using optical polarization tractography*. Biomedical optics express vol. 5,8 2843-55. 29 Jul. 2014, doi:10.1364/BOE.5.002843

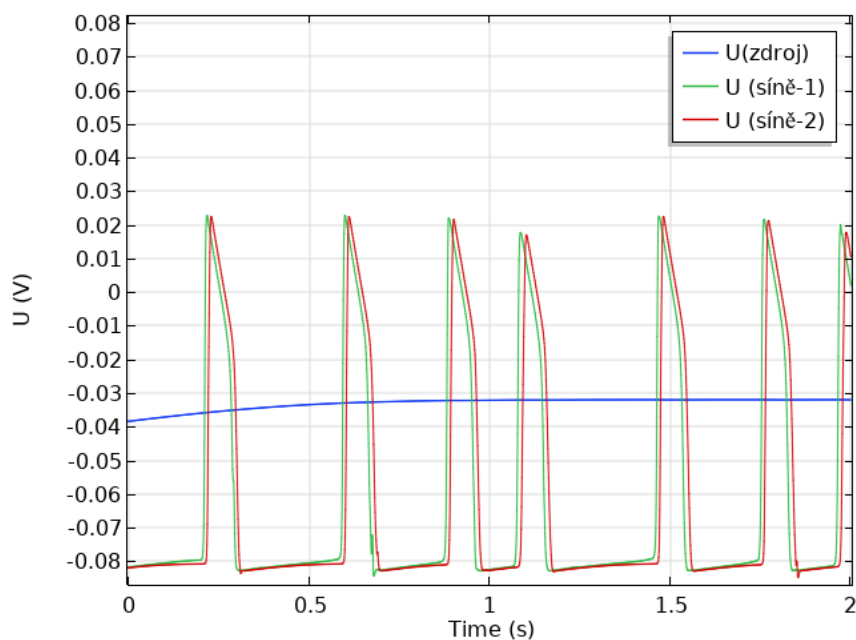
Seznam symbolů, veličin a zkratek

EKG	Elektrokardiogram
FHNM	FitzHugův-Nagumanův model
FEM	Finite element method
SA	Sinoatriální
AV	Atrioventrikulární
LS	Levá síň
PS	Pravá síň
LK	Levá komora
PK	Pravá komora

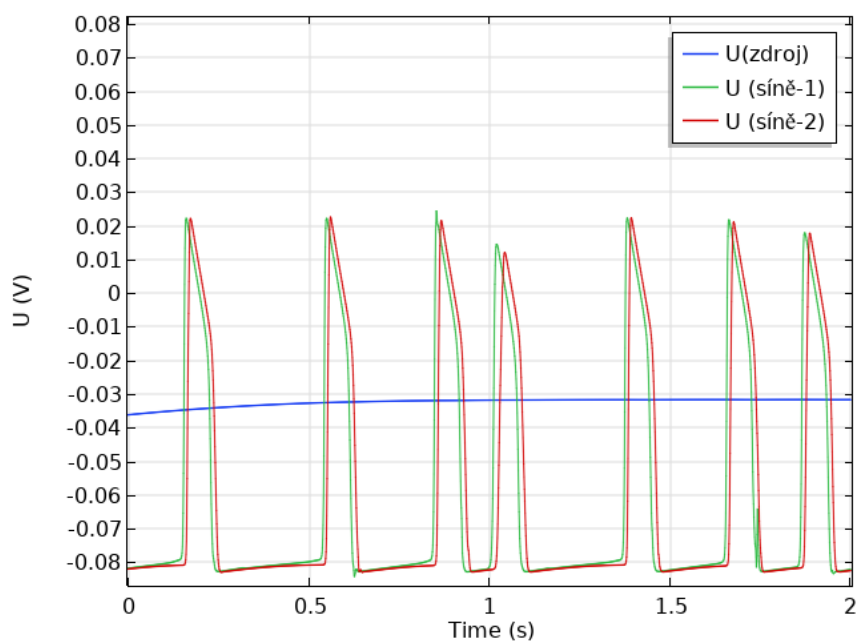
A Testování parametrů u 2D modelu ekto- pického ložiska



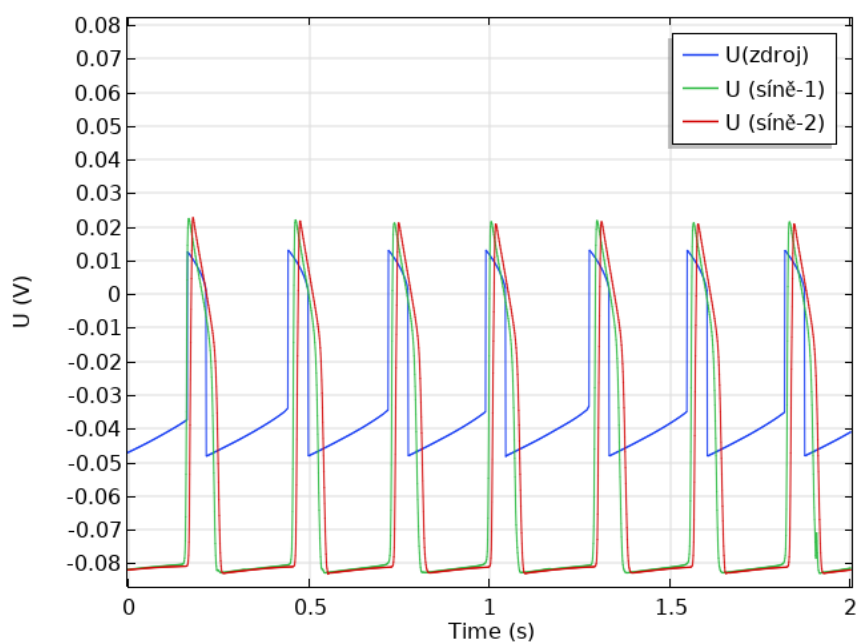
Obr. A.1: Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $a = -0,5$; ektopické ložisko se depolarizovalo s vyšší frekvencí, ale ne dostatečně zvýšenou



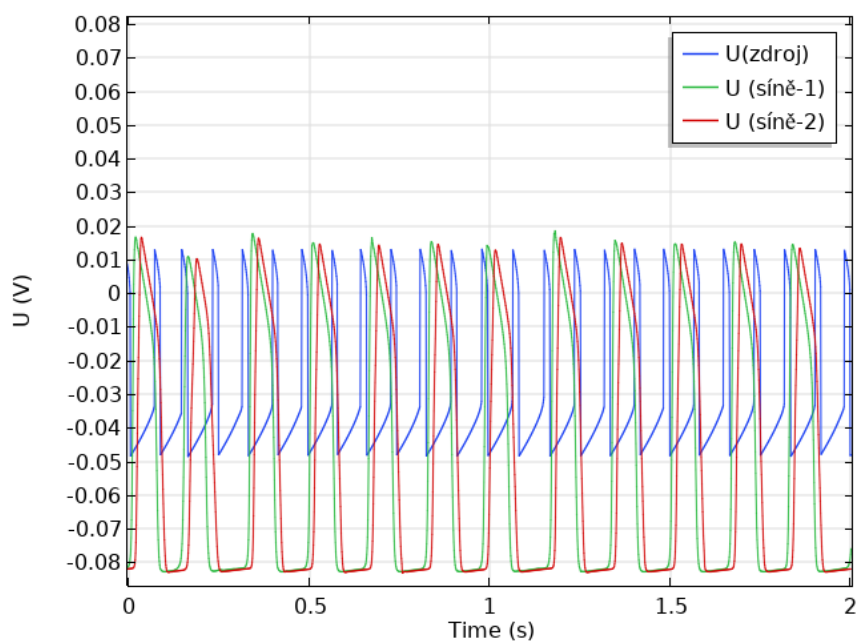
Obr. A.2: Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $a = -0,3$; Dochází k vymizení cyklických depolarizací ektopického ložiska



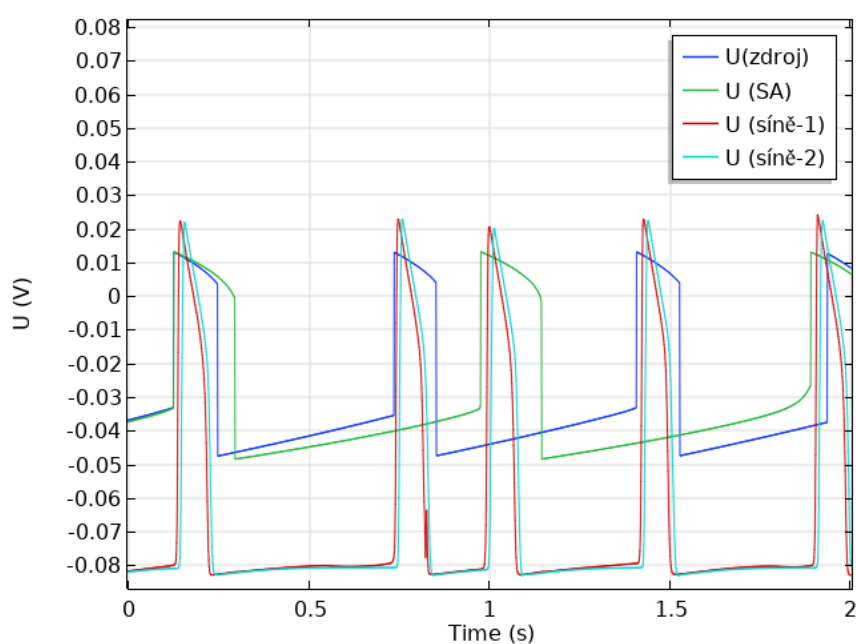
Obr. A.3: Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $a = -0,2$; výsledek je podobný jako na snímku A.2



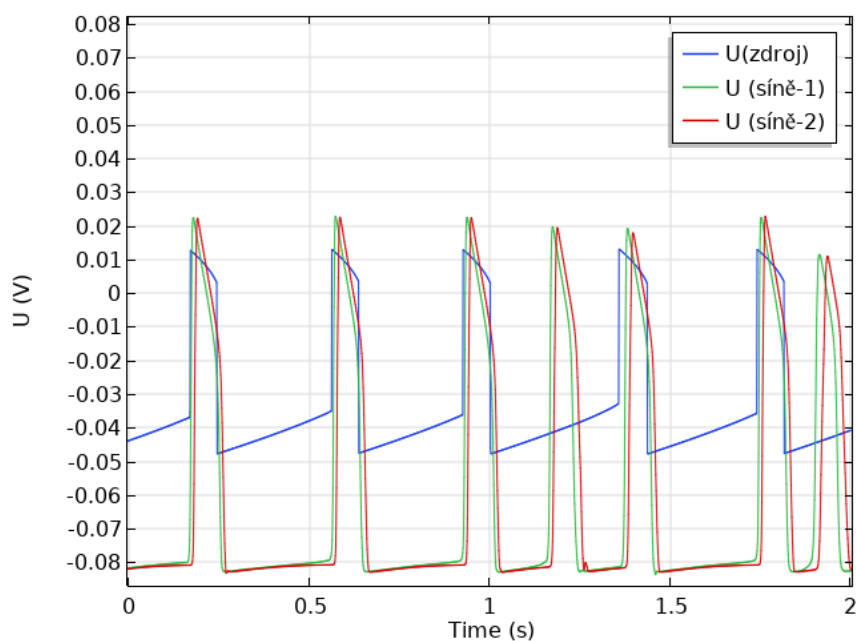
Obr. A.4: Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $e = 0,2$; zvýšení přineslo vyšší frekvenci depolarizace ektopického ložiska, ale akce zůstala pravidelná



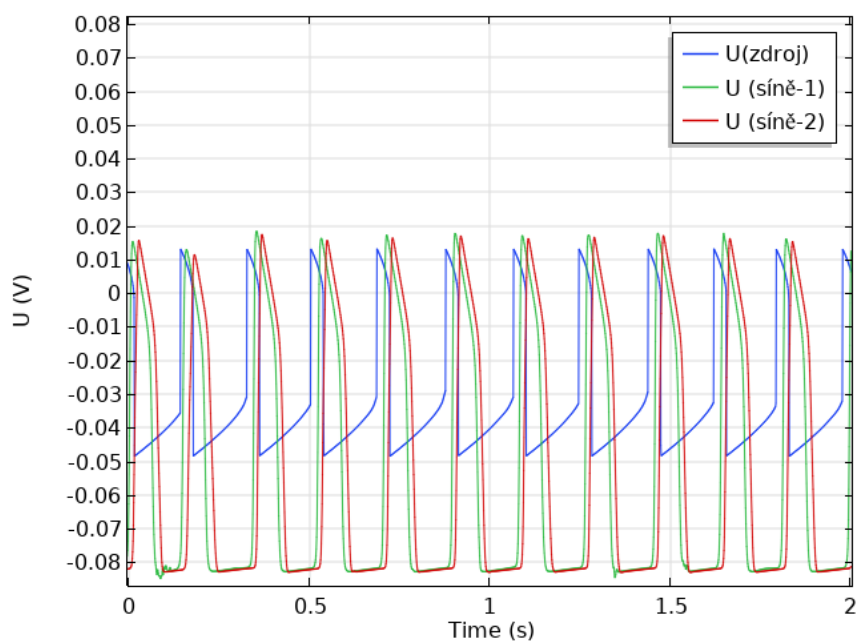
Obr. A.5: Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $e = 0,7$; další zvyšování již vedlo k tomu, že na rychlou depolarizaci z ektopie nebyl myokard síní schopen adekvátně reagovat



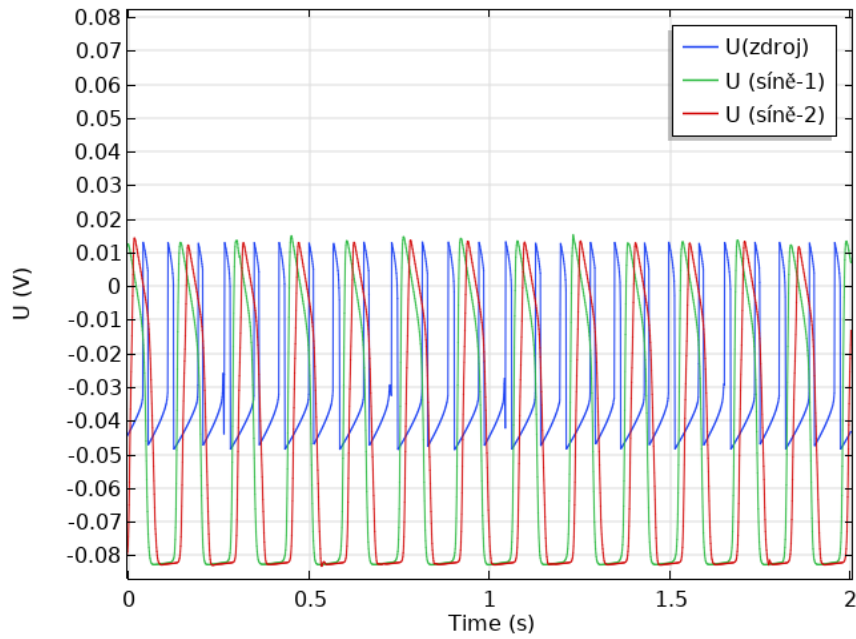
Obr. A.6: Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $c_1 = 800$; mírné snížení z původní hodnoty vedlo pouze k nepatrně vyšší frekvenci akce síní



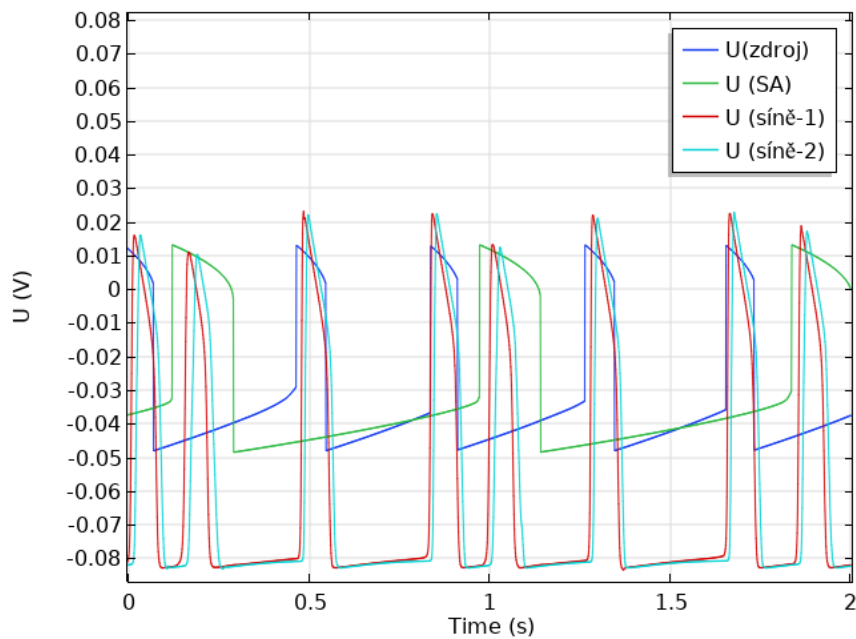
Obr. A.7: Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $c_1 = 500$; dalším snížením se akce opět zrychlila, ale stále zůstávala poměrně pomalá (cca 210 min^{-1})



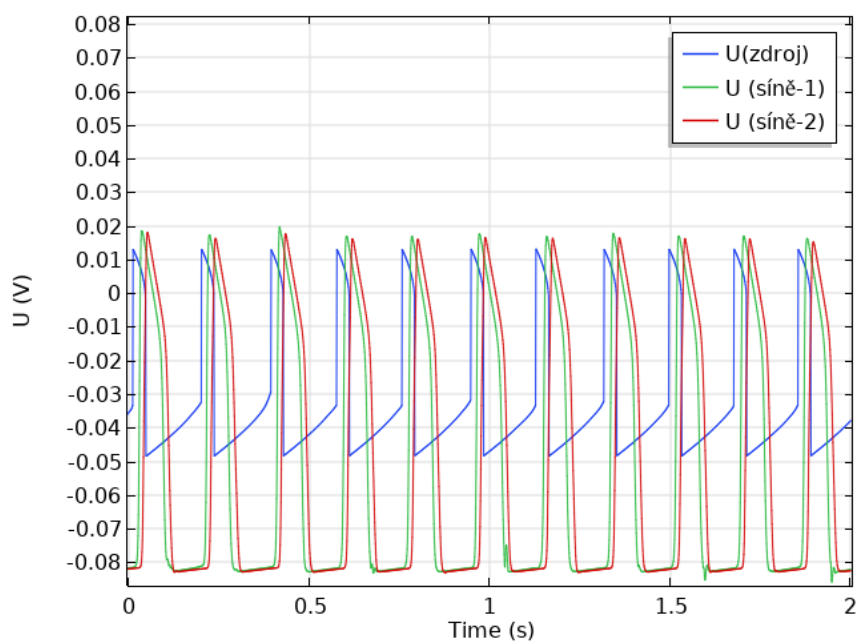
Obr. A.8: Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $c_1 = 200$; snížením na pětinu původní hodnoty vedlo k poměrně rychlé akci, ale stále byla vidět jistá míra pravidelnosti šíření vzruchu



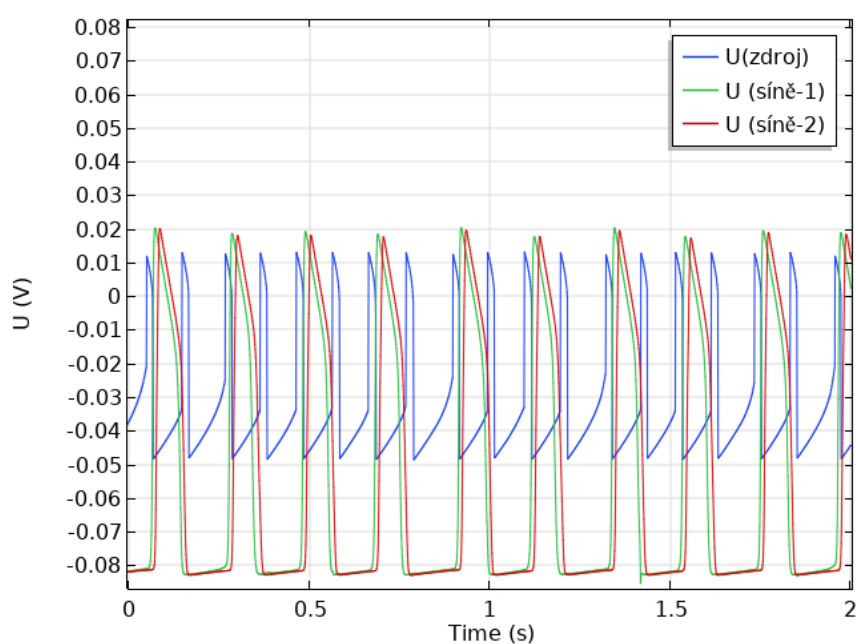
Obr. A.9: Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $c_1 = 90$; snížení pod hodnotu 100 vedlo k příliš vysoké frekvenci ložiska, na kterou nebyl myokard schopný reagovat



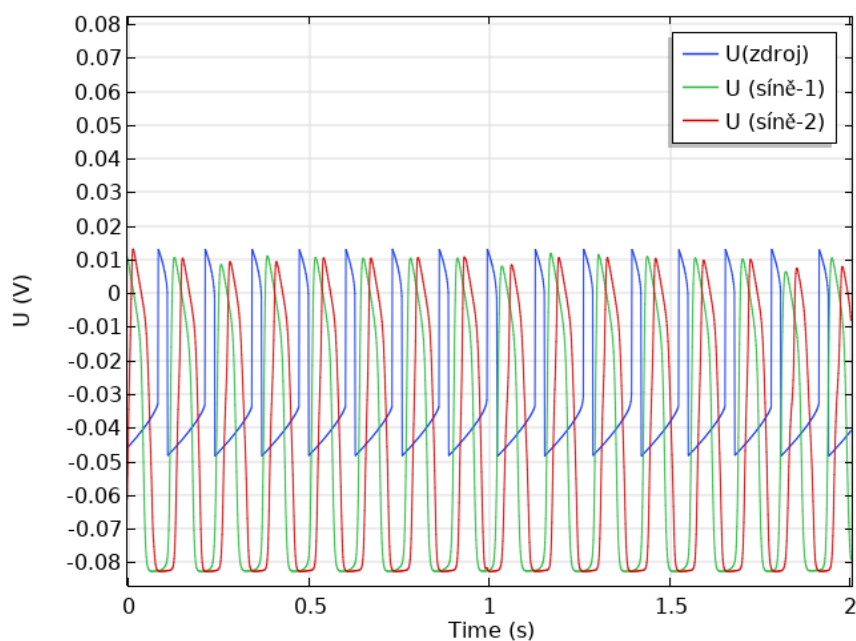
Obr. A.10: Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $c_2 = 2$; zvýšení hodnoty přineslo vyšší, stále však pomalou frekvenci akce myokardu



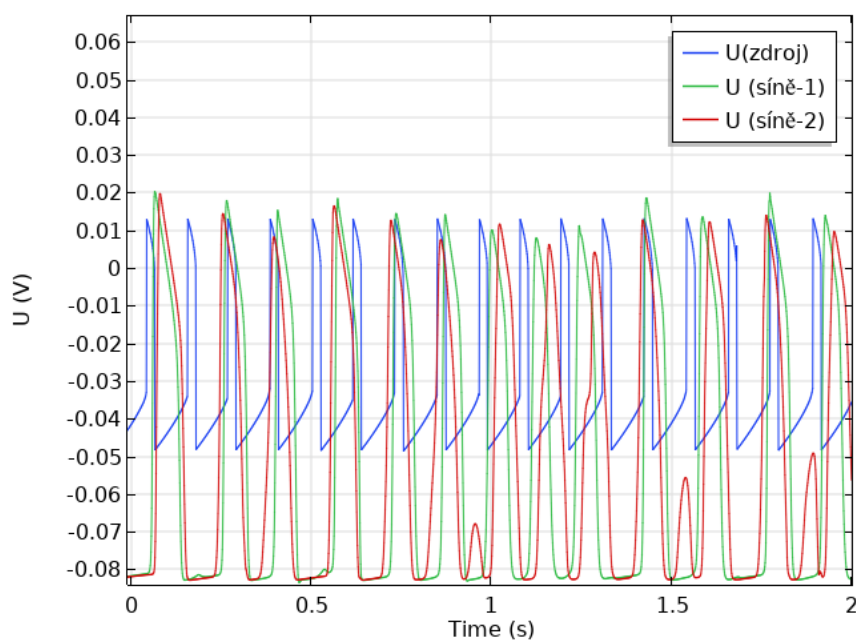
Obr. A.11: Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $c_2 = 5$; zvýšení frekvence je již značné a kontrolu nad stahy přebralo ektopické ložisko. Akce jako taková je však pravidelná



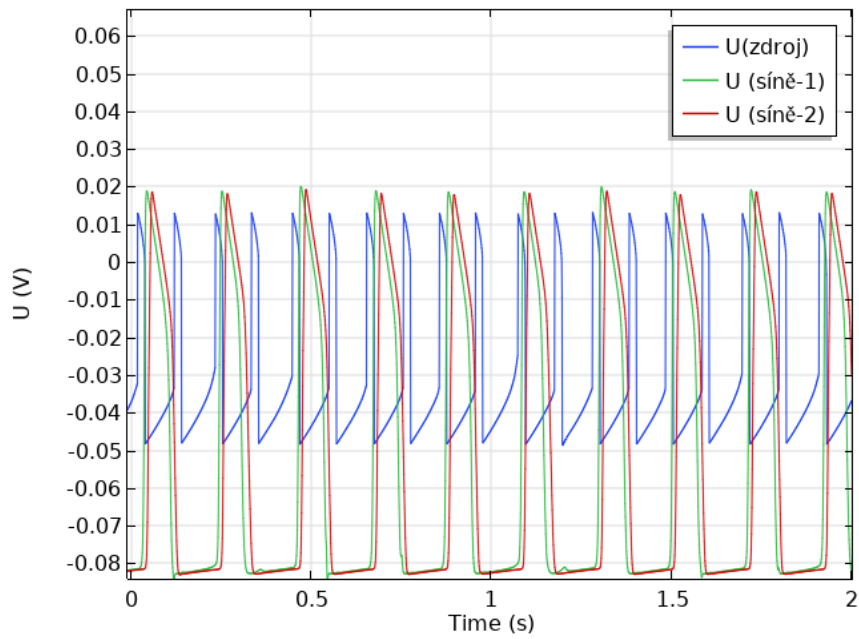
Obr. A.12: Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $c_2 = 9$; další zvýšení vede k neschopnosti myokardu adekvátně reagovat na přicházející depolarizace



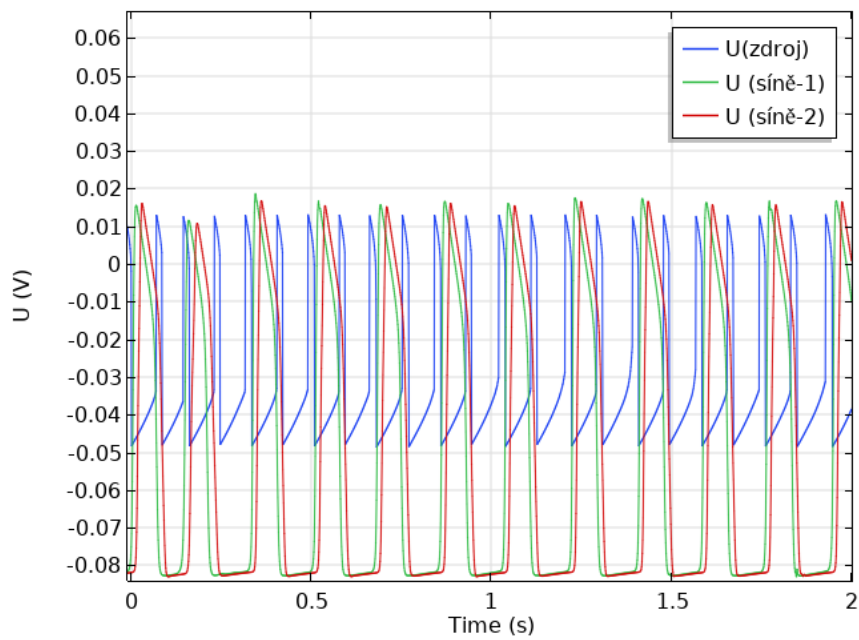
Obr. A.13: Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $c_1 = 900$ a $e = 0,4$; vysoká frekvence v ektopickém ložisku, ale pravidelná akce síní



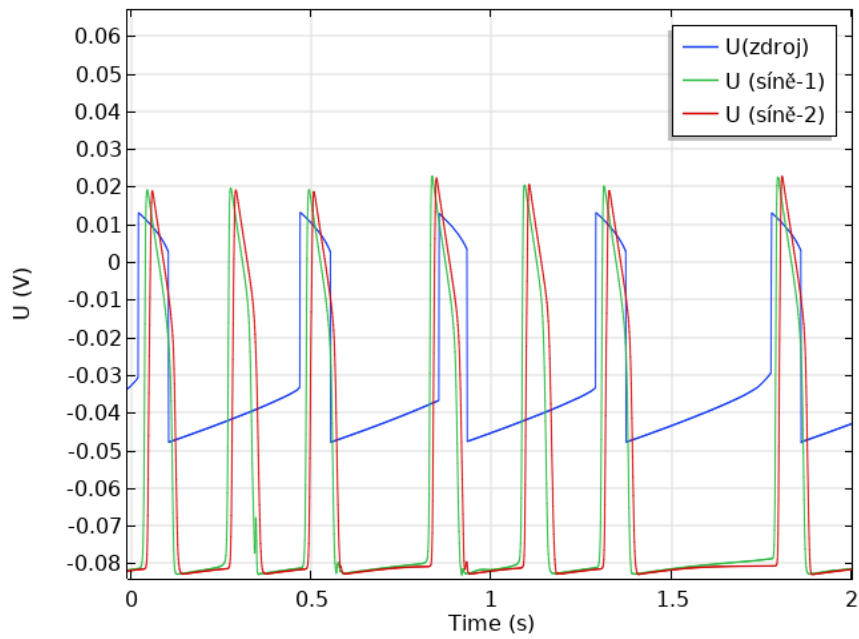
Obr. A.14: Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $c_1 = 800$ a $e = 0,4$; dobrý výsledek s nepravidelnou akcí i šířením depolarizace v síních



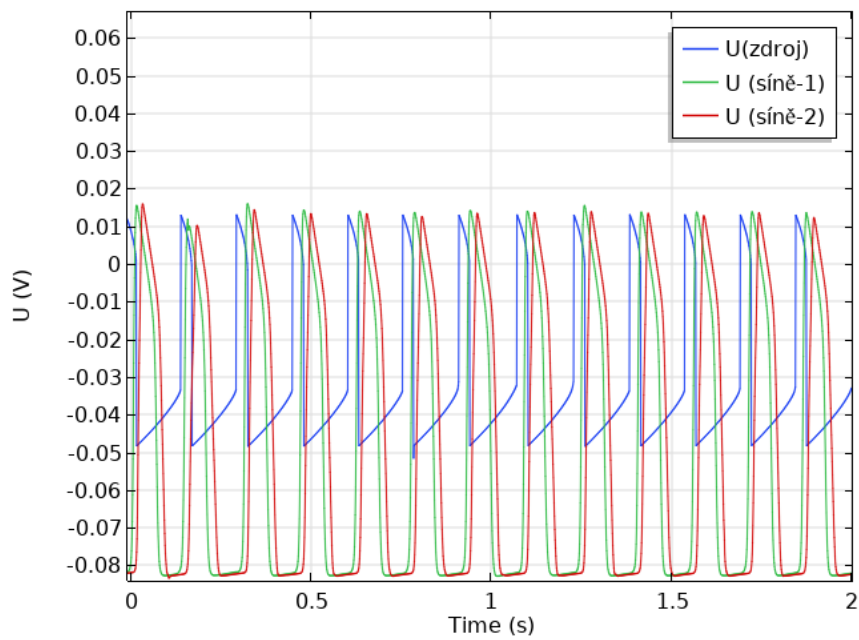
Obr. A.15: Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $c_1 = 700$ a $e = 0,4$; rychlost depolarizace ložiska přesáhla schopnost síní adekvátně reagovat



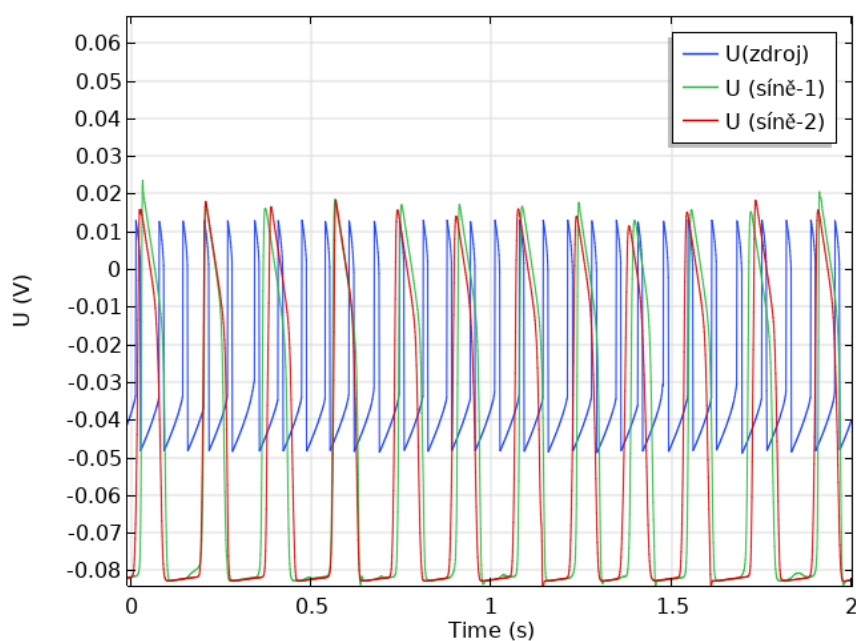
Obr. A.16: Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $c_1 = 600$ a $e = 0,4$; podobný výsledek jako na A.15



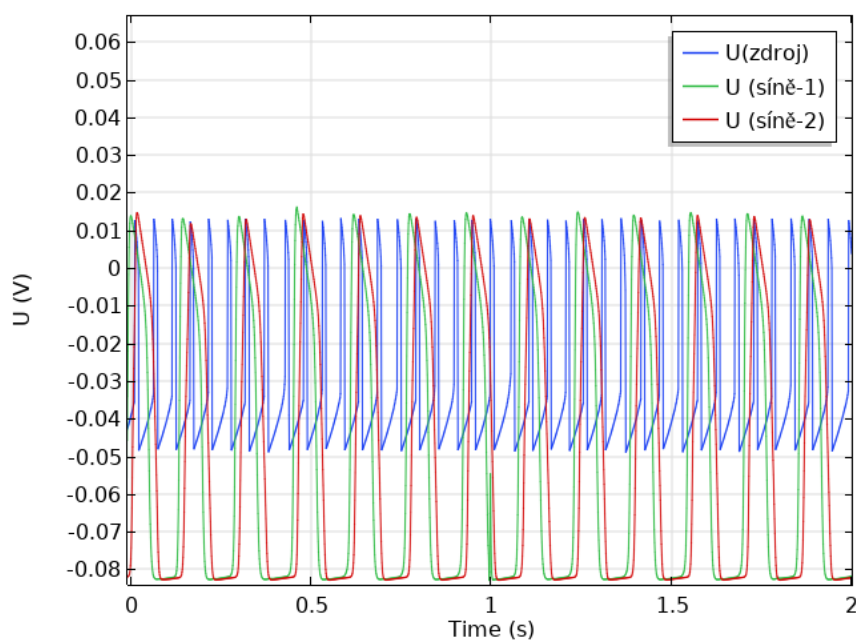
Obr. A.17: Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $c_1 = 800$ a $e = 0,1$; zrychlení frekvence akce síní



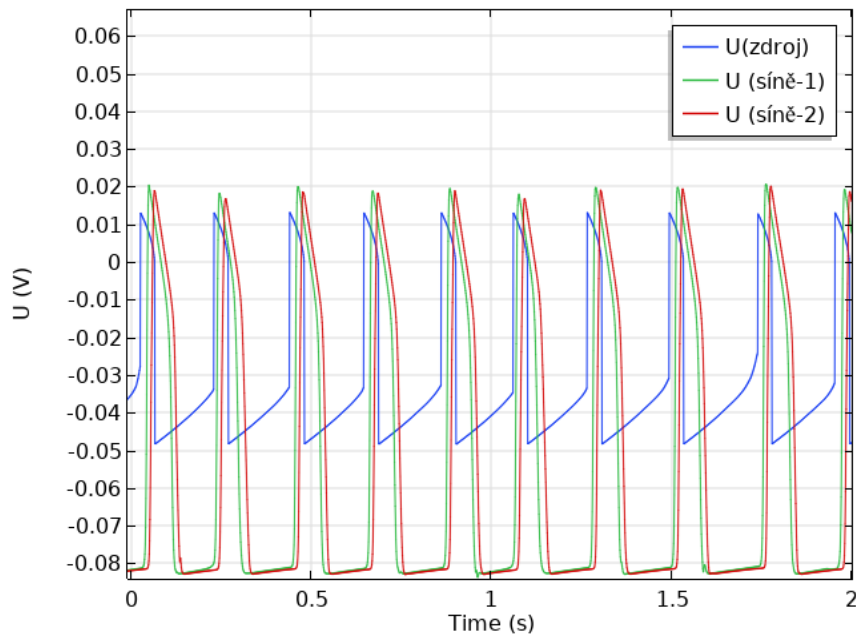
Obr. A.18: Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $c_1 = 800$ a $e = 0,3$; značné zvýšení frekvence s pravidelnou akcí



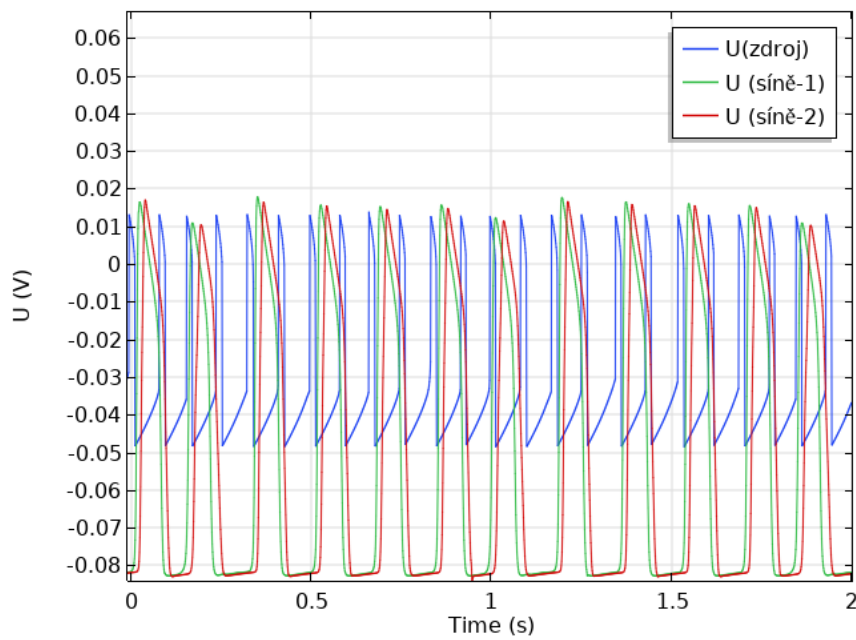
Obr. A.19: Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $c_1 = 800$ a $e = 0,7$; frekvence ložiska převyšuje schopnost síní reagovat



Obr. A.20: Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametrů $c_1 = 800$ a $e = 0,9$; další zvýšení frekvence s podobným výsledkem jako na snímku A.19



Obr. A.21: Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $c_1 = 700$ a $c_2 = 3$; mírné zvýšení c_2 vede pouze k vyšší frekvenci síní



Obr. A.22: Průběh membránového napětí v síních při hodnotě parametru $c_1 = 700$ a $c_2 = 7,5$; zvýšením nad hodnotu 7 se frekvence zvýší natolik, že síně nestačí reagovat